


# FOLLETO MÉDICO

## TRAMAVOLTA 37,5 / 325

Comprimidos Recubiertos ~~37,5 mg / 325 mg~~

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL SUBDEPTO REGISTRO UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SIMILARES	
22 SEP 2009	
Nº Ref.	4423/09
Nº Registro	F-17752/09
Firma Profesional:	

### 1 COMPOSICION DEL PRODUCTO:

Cada comprimido recubierto contiene:

Tramadol clorhidrato 37,5 mg

Paracetamol 325,0 mg

Excipientes: (Almidón de maíz, almidón glicolato de sodio, polividona K-30, sorbitol en polvo, ácido esteárico, macrogol 6000, talco, dióxido de silicio coloidal, hipromelosa, macrogol 400, dióxido de titanio, polisorbato 80, colorante FD & C azul N°2) c. s.

### 2 CLASIFICACION TERAPEUTICA:

Analgésico de acción central

### 3 ACCION FARMACOLOGICA:

Tramadol es un analgésico sintético de acción central.

Su mecanismo de acción no ha sido completamente dilucidado, sin embargo a partir de las pruebas en animales a lo menos 2 mecanismos complementarios parecen ser aplicables: unión del compuesto original y del metabolito M1 a los receptores micro-opioides e inhibición débil de la recaptación de norepinefrina y serotonina.

Paracetamol (acetaminofeno) es otro analgésico de acción central. Aunque el sitio y mecanismo exacto de su acción analgésica no están claramente definidos, paracetamol parece producir analgesia por una elevación del umbral del dolor. El mecanismo potencial pudiera involucrar una inhibición de la vía del óxido nítrico mediado por una variedad de receptores de neurotransmisores incluyendo N-metil-D-aspartato y sustancia P.

En estudios en animales la combinación de tramadol y paracetamol mostró un efecto sinérgico. Cuando tramadol y paracetamol fueron administrados en forma conjunta, se necesitó una dosis significativamente menor de cada droga para producir el efecto analgésico que lo que podría esperarse si sus efectos fueran meramente aditivos. Tramadol alcanza su actividad peak en 2 a 3 horas con un prolongado efecto analgésico, de modo que su combinación con paracetamol, un analgésico de inicio de acción rápido y duración corta, proporciona un beneficio sustancial al paciente, sobrepasa el uso de cada componente por separado.

### 4 FARMACOCINETICA:

Tramadol se administra como racemato y tanto las formas - como + de tramadol y M1 son detectadas en la circulación.

~~Estudios farmacocinéticos en voluntarios, con dosis oral única y dosis múltiples no mostraron interacciones farmacológicas significativas entre tramadol y paracetamol.~~

**Absorción:** tramadol es rápida y casi completamente absorbido después de la administración oral. La biodisponibilidad promedio absoluta de una dosis oral única de 100 mg es aproximadamente del 70%, la cual aumenta hasta alrededor del 90% con la administración de dosis múltiples. La absorción oral de paracetamol luego de la administración de un comprimido

de Tramadol/Paracetamol 37,5/325 es rápida y casi completa y se produce principalmente en el intestino delgado. Las concentraciones plasmáticas peak de paracetamol se producen dentro de 1 hora.

**Efectos de los alimentos:** la administración oral de Tramadol/Paracetamol 37,5/325 con las comidas no afecta significativamente su velocidad o grado de absorción; por lo que el producto puede ser administrado con o sin alimentos.

**Distribución:** Estudios indican que el volumen de distribución de tramadol es de 2.6 y 2.9 l/kg en hombres y mujeres, respectivamente. La unión de tramadol a proteínas plasmáticas humanas es aproximadamente del 20% y esta unión parece ser independiente de la concentración, hasta 10 mcg/ml. Paracetamol parece ser ampliamente distribuido en todos los tejidos corporales a excepción de las grasas. Su volumen de distribución aparente es de 0.95 l/kg. Una porción relativamente pequeña (~ 20%) de paracetamol se une a proteínas plasmáticas y no se produce unión a hemáties.

**Metabolismo:** los perfiles de concentración plasmática para tramadol y su metabolito M1 medidos luego de dosis de Tramadol/Paracetamol 37,5/325 en voluntarios no mostraron cambios significativos al compararlos con la dosificación de tramadol como droga única. Tramadol es ampliamente metabolizado después de la administración oral. La principal vía metabólica parece ser la N - y O - desmetilación y glucuronidación o la sulfatación en el hígado.

Paracetamol es metabolizado principalmente en el hígado por una cinética de primer orden a través de 3 vías separadas: conjugación con glucurónido, conjugación con sulfato y oxidación por la vía enzimática del citocromo oxidasa de función mixta, P450 dependiente para formar un metabolito intermediario reactivo, el cual se conjuga con glutatión y se metaboliza posteriormente para formar cisteína y conjugados de ácido mercaptúrico. Estos metabolitos glucurónido-, sulfato- y glutatión derivados, carecen de actividad biológica. En adultos, la mayor parte de paracetamol es conjugada con ácido glucurónico y, en una menor cantidad, con sulfato. En prematuros, recién nacidos y niños pequeños, predominan los sulfato-conjugados.

**Eliminación:** tramadol y sus metabolitos son eliminados principalmente por vía renal. Las vidas medias de eliminación plasmática de tramadol y M1 son aproximadamente de 6 y 7 horas, respectivamente. La vida media de eliminación plasmática de tramadol aumentó de aproximadamente 6 a 7 horas en dosis múltiples. Aproximadamente el 30% de la dosis es excretada en la orina como droga inalterada, mientras que el 60% de la dosis es excretada como metabolitos.

La vida media de paracetamol es de alrededor de 2 a 3 horas en adultos. Es algo más corta en niños y algo mayor en neonatos y en pacientes cirróticos. Menos del 9% de paracetamol es excretado sin cambios en la orina.

## 5 INDICACIONES Y USOS:

Tratamiento del dolor moderado ~~e a~~ a severo, tanto agudo como crónico. ~~Procedimientos diagnósticos o terapéuticos dolorosos.~~

## 6 CONTRAINDICACIONES:

Este medicamento no debiera ser administrado en pacientes que han demostrado hipersensibilidad a tramadol, paracetamol, cualquier componente de la formulación u opiodes. También está contraindicado en casos de intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o drogas psicotrópicas.

Este medicamento no debiera ser coadministrado en pacientes que estén recibiendo inhibidores de MAO o que hayan recibido estas drogas dentro de los últimos 14 días.

Este medicamento está contraindicado en casos de insuficiencia hepática grave, insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina <10 ml/min) y en pacientes con epilepsia no controlada con tratamiento.

## 7 REACCIONES ADVERSAS:

En estudios clínicos en pacientes a quienes se administró este medicamento, los eventos reportados más frecuentemente se produjeron a nivel del sistema nervioso central y sistema gastrointestinal.

Incidencia >10%: Sistema nervioso central y periférico: vértigo (13%). Sistema gastrointestinal: náusea (19%). Desórdenes psiquiátricos: somnolencia (10%)

Incidencia > 1%, < 10%: Generales: astenia, fatiga, accesos de calor. Sistema nervioso central y periférico: cefalea, trémor. Sistema gastrointestinal: dolor abdominal, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia, sequedad bucal, vómitos. Desórdenes psiquiátricos: anorexia, ansiedad, confusión, euforia, insomnio, nerviosismo. Piel y apéndices: prurito, rash, aumento de sudoración.

Incidencia menor al 1%: Generales: dolor del pecho, rigor, síncope, síndrome de privación. Desórdenes cardiovasculares: hipertensión, hipertensión empeorada, hipotensión. Sistema nervioso central y periférico: ataxia, convulsiones, hipertonía, migraña, migraña empeorada, contracciones musculares involuntarias, parestesia, estupor, vértigo. Sistema gastrointestinal: disfagia, melena, edema de la lengua. Desórdenes de audición y vestibulares: tinnitus. Desórdenes de la velocidad y ritmo cardíaco: arritmia, palpitaciones, taquicardia. Sistema hepático y biliar: función hepática anormal. Desórdenes metabólicos y nutricionales. Descenso del peso. Desórdenes psiquiátricos: amnesia, despersonalización, depresión, abuso de drogas, labilidad emocional, alucinaciones, impotencia, pensamientos anormales. Desórdenes hematológicos: anemia. Sistema respiratorio: disnea. Sistema urinario: albuminuria, desórdenes de la micción, oliguria, retención urinaria. Desórdenes visuales: visión anormal. Desórdenes de las células blancas y sistema retículo-endotelial: granulocitopenia.

## 8 PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

### Advertencias:

Se debe evitar la administración de medicamentos que contengan paracetamol y/o tramadol clorhidrato durante la administración de este medicamento sin la recomendación de un médico.

No se debe utilizar este medicamento en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave. Existe mayor riesgo de sobredosificación con paracetamol en pacientes con insuficiencia hepática alcohólica no cirrótica. Se deberá valorar cuidadosamente la prolongación del intervalo entre dosis en los casos moderados.

No se debe utilizar este medicamento en pacientes con insuficiencia respiratoria grave.

Este medicamento no es un tratamiento de sustitución adecuado para los pacientes dependientes de opioides. Aunque tramadol es un agonista opioide, no puede evitar los síntomas de abstinencia por supresión del tratamiento con morfina.

*Crisis convulsivas:* Se han observado convulsiones en pacientes tratados con tramadol susceptibles a padecer ataques o tratados con fármacos que pueden disminuir el umbral de convulsión, en particular inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, analgésicos de acción central o anestésicos locales. Este medicamento debiera ser usado en pacientes epilépticos sólo si el beneficio justifica el riesgo potencial de desarrollo de crisis convulsivas. Se han observado convulsiones en pacientes que recibían tramadol en los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede verse aumentado cuando las dosis de tramadol exceden los límites superiores recomendados.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL



### **Precauciones**

Este medicamento se debe usar con precaución en pacientes dependientes de opioides, en pacientes con traumatismo craneal, en pacientes propensos a trastornos convulsivos, trastornos del tracto biliar, en estado de shock, en estado de alteración de la conciencia de origen desconocido, con problemas que afecten al centro respiratorio o a la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada.

Este medicamento puede provocar síntomas de abstinencia a dosis terapéuticas. Raramente se han notificado casos de dependencia y abuso. Pueden producirse síntomas de abstinencia, similares a aquellos producidos tras la retirada de los opioides, como: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Estas reacciones pueden evitarse mediante una disminución progresiva del medicamento.

En un estudio, se informó que la utilización de tramadol durante la anestesia general con enflurano y óxido nitroso aumentaba el recuerdo intra-operatorio. Se deberá evitar la utilización de tramadol durante las fases de anestesia superficiales.

**Embarazo y Lactancia:** Estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Se ha visto que tramadol atraviesa la placenta. Este medicamento debiera ser usado durante el embarazo sólo si el beneficio justifica el riesgo potencial para el feto. El uso crónico durante el embarazo puede producir dependencia física y síntomas de abstinencia post-parto en el recién nacido.

No se recomienda el uso de este medicamento en medicación preoperatoria obstétrica o para la analgesia post-parto en madres en período de lactancia debido a que la seguridad en recién nacidos y lactantes no ha sido estudiada. Se han encontrado tramadol y sus metabolitos en pequeñas cantidades en la leche materna.

**Efectos en la capacidad de conducir y operar maquinaria:** este medicamento puede comprometer el estado de alerta, por lo que puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y la utilización de maquinaria. Esto se aplica particularmente cuando se inicia el tratamiento, cuando se cambia desde otro producto a este medicamento o cuando se usa en conjunto con otras drogas de acción central

**Ingesta de alcohol:** El alcohol aumenta el efecto sedante de los analgésicos opioides. Se debe evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.

## **9 INTERACCIONES:**

Uso con inhibidores de MAO: con algunas drogas de acción central se han reportado interacciones al usarlas concomitantemente con inhibidores de MAO; debido a la interferencia con los mecanismos de desintoxicación. Uso con carbamazepina: la administración concomitante de este medicamento y carbamazepina puede provocar una disminución significativa en las concentraciones de tramadol y M1. Los pacientes que estén tomando carbamazepina pueden obtener un efecto analgésico de tramadol significativamente reducido.

Uso con quinidina: tramadol se metaboliza a M1 a través de la isoenzima CYP2D6 del citocromo P-450. Quinidina es un inhibidor selectivo de esa isoenzima; por lo cual la administración concomitante de quinidina y tramadol da como resultado concentraciones elevadas de tramadol y reducidas de M1. Las consecuencias clínicas de estos hallazgos son desconocidas. Estudios in vitro indican que tramadol no ejerce efecto en el metabolismo de quinidina. Uso con digoxina: estudios de vigilancia post-marketing de tramadol han dado a conocer raros reportes de toxicidad por digoxina. Uso con compuestos del tipo warfarina: han habido varios reportes que sugieren que paracetamol puede producir una leve hipoprotrombinemia cuando se administra con compuestos del tipo warfarina. Estudios de vigilancia de tramadol han dado a conocer raras alteraciones del efecto warfarina, incluyendo elevación de los tiempos de protrombina. Debiera realizarse una evaluación periódica del

tiempo de protrombina cuando este medicamento y estos agentes sean administrados en forma concomitante. Uso con anticonvulsivantes a largo plazo: algunos reportes sugieren que pacientes en terapia a largo plazo con anticonvulsivantes que se sobredosifican con paracetamol pueden presentar un riesgo aumentado de hepatotoxicidad debido al acelerado metabolismo de paracetamol. Uso con diflunisal: la administración concomitante de diflunisal y paracetamol produce un 50% de aumento de los niveles plasmáticos de paracetamol en voluntarios normales. Este medicamento debe ser usado con precaución en pacientes en terapia con diflunisal y éstos deben ser cuidadosamente monitoreados. Uso con inhibidores de CYP2D6: estudios in vitro de interacciones de drogas realizados en microsomas hepáticos humanos indican que la administración concomitante con inhibidores de CYP2D6 tales como fluoxetina, paroxetina, y amitriptilina podrían provocar alguna inhibición del metabolismo de tramadol. Uso con cimetidina: la administración concomitante de este medicamento y cimetidina no ha sido estudiada. La administración concomitante de tramadol y cimetidina no conduce a cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de tramadol.

## 10 SOBREDOSIS:

La presentación clínica de una sobredosis puede incluir los signos y síntomas de toxicidad por tramadol, paracetamol o ambos. Los síntomas iniciales de una sobredosis por tramadol pueden incluir depresión respiratoria y/o crisis convulsivas. Los síntomas iniciales observados dentro de las primeras 24 horas luego de una sobredosis con paracetamol son: anorexia, náusea, vómitos, malestar general, palidez y diaforesis. *Experiencia en humanos:*

*Tramadol:* las consecuencias potenciales serias de una sobredosis por tramadol son depresión respiratoria y crisis convulsivas. En el tratamiento por sobredosis con este medicamento, se debe asegurar en primer lugar una ventilación adecuada junto con un tratamiento de soporte general. Aún cuando la naloxona revierte algunos, pero no todos los síntomas causados por una sobredosis con este medicamento, puede también aumentar el riesgo de crisis convulsivas. En animales, las convulsiones posteriores a la administración de dosis tóxicas de tramadol pudieron ser controladas con barbitúricos o benzodiazepinas, pero fueron aumentadas con naloxona. Basados en la experiencia con tramadol, no se espera que la hemodiálisis sea efectiva en una sobredosis debido a que el porcentaje removido en un período de diálisis de 4 horas es menor al 7% de la dosis administrada.

*Paracetamol: Signos y síntomas:* el efecto adverso más serio de una sobredosis con paracetamol es una necrosis hepática dosis dependiente potencialmente fatal. También se puede producir necrosis tubular renal, coma hipoglucémico y trombocitopenia. Los primeros síntomas luego de una sobredosis potencialmente hepatotóxica pueden incluir: náusea, vómitos, diaforesis y malestar general. La evidencia clínica y de laboratorio de la toxicidad hepática puede no ser aparente hasta 48 a 72 horas después de la ingestión. En adultos, raramente se ha reportado toxicidad hepática con sobredosis agudas de menos de 7.5 a 10 g, o fatalidad con menos de 15 g. La experiencia clínica sugiere que los niños son menos susceptibles al daño hepático que los adultos, aún así, la dosis mínima considerada tóxica en niños es de 150 mg/kg de peso.

*Tratamiento:* Se recomienda consultar un centro toxicológico local de forma inmediata. El tratamiento incluye soporte de la función cardiorrespiratoria y medidas para reducir la absorción de la droga. Se debe inducir vómitos en forma mecánica, o con jarabe de ipeca, solo si el paciente está alerta (con reflejos faríngeos y laríngeos adecuados). Luego del vaciamiento gástrico se debe administrar carbón activado (1 g/kg). La primera dosis debe acompañarse con un catártico apropiado. La hipotensión usualmente es hipovolémica y debiera responder a los fluidos. Debieran emplearse vasopresores y otras medidas de soporte según indicación por un profesional. Debe insertarse un tubo endotraqueal en el paciente inconsciente antes del lavado

gástrico y, cuando sea necesario, se debe proporcionar respiración asistida. Si se produce hipoprotrombinemia debido a una sobredosis con paracetamol, se debe administrar vitamina K por vía I.V. En adultos y adolescentes, independiente de la dosis de paracetamol ingerida, se debe administrar inmediatamente acetilcisteína si han pasado 24 horas o menos desde la ingestión.

## 11 POSOLOGIA:

- **Adultos y niños mayores de 16 años:** la dosis única máxima de Tramadol/Paracetamol 37,5/325 es de 1 a 2 comprimidos cada 4 a 6 horas según la necesidad del paciente, hasta un máximo de 8 comprimidos al día. En el tratamiento de condiciones dolorosas prolongadas, la terapia con Tramadol/Paracetamol 37,5/325 debe iniciarse con 1 comprimido/día y titular cada 3 días con incrementos de 1 comprimido según tolerancia hasta alcanzar una dosis de 4 comprimidos (150 mg tramadol/1300 mg paracetamol) por día, después de lo cual pueden administrarse 1-2 comprimidos cada 4-6 horas hasta un máximo de 8 comprimidos, ~~horas~~ según la necesidad del paciente. Para el tratamiento del dolor agudo, la terapia puede ser iniciada con la dosis terapéutica máxima (1-2 comprimidos cada 4-6 horas) según la necesidad del paciente hasta un máximo de 8 comprimidos al día. Este medicamento puede ser administrado con o sin las comidas.
- **Niños menores de 16 años:** la seguridad y efectividad de este medicamento no han sido estudiadas en la población pediátrica (< 16 años de edad), por lo tanto no se recomienda su uso en este grupo.
- **Pacientes de edad avanzada:** ~~Estudios farmacocinéticos no mostraron cambios significativos en la farmacocinética de tramadol y paracetamol en pacientes de edad avanzada con función renal y hepática normal.~~ En general, la elección de dosis para un paciente de edad avanzada debiera ser hecha con precaución, comenzando, usualmente con la dosis terapéutica mínima.
- **Individualización de dosis:** en pacientes con clearance de creatinina de menos de 30 ml/min., se recomienda que el intervalo de dosificación de Tramadol/Paracetamol 37,5/325 sea incrementado para no exceder 2 comprimidos cada 12 horas.

## 12 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

Mantener el envase en un lugar fresco y seco a no más de 25° C.  
Mantenga fuera del alcance de los niños.

## 13 BIBLIOGRAFÍA:

- [www.p.r.vademecum.com](http://www.p.r.vademecum.com)
- [www.rxlist.com](http://www.rxlist.com)
- [www.medciclopedia.es](http://www.medciclopedia.es)
- [www.drugs.com](http://www.drugs.com)

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL