



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

TRAMADOL - PARACETAMOL (ACETAMINOFEN)

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Opioides en combinación con analgésicos no opioides.
Código ATC: N02AJ13.

3.1. Farmacodinamia

Tramadol

El tramadol es un analgésico opiáceo sintético de acción central. Aunque no se conoce con exactitud su modo de acción, la evidencia experimental sugiere que actúa como agonista selectivo del receptor opioide μ (μ) y se ha observado además una actividad inhibitoria de la recaptación de norepinefrina y serotonina que parece contribuir como mecanismo complementario al efecto analgésico global.

Acetaminofén o paracetamol es un analgésico que también posee propiedades antipiréticas. El mecanismo de la acción analgésica no está totalmente determinado. El acetaminofén puede actuar predominantemente inhibiendo la síntesis de prostaglandinas a nivel del sistema nervioso central (SNC) y, en menor grado, bloqueando la generación del impulso doloroso a nivel periférico. La acción periférica puede deberse también a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas o a la inhibición de la síntesis o de la acción de otras sustancias que sensibilizan los nociceptores ante estímulos mecánicos o químicos.

Probablemente, el acetaminofén produce el efecto antipirético actuando a nivel central sobre el centro hipotalámico regulador de la temperatura, para producir una vasodilatación periférica que da lugar a un aumento de sudoración y de flujo de sangre en la piel y pérdida de calor. La acción a nivel central probablemente está relacionada con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el hipotálamo.

A diferencia de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), el acetaminofén no inhibe significativamente las ciclooxigenasas en los tejidos periféricos, por lo cual carece de actividad antiinflamatoria. Tampoco afecta la agregación plaquetaria.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

3.2. Farmacocinética

Tramadol

Absorción

Se absorbe rápida y casi totalmente después de la administración oral. La biodisponibilidad de una dosis oral de 50 - 100 mg está comprendida entre 70 - 90%. Tras la administración oral repetida cada 6 horas de 50 - 100 mg de tramadol, se alcanza el estado de equilibrio aproximadamente después de 36 horas y la biodisponibilidad aumenta, sobrepasando el 90%. La concentración plasmática máxima de tramadol después de una dosis oral de 100 mg es alrededor de 300 ng/mL y se alcanza aproximadamente después de dos horas de la administración.

La vida media de la fase de absorción es $0,38 \pm 0,18$ h.

Distribución

La vida media de la fase de distribución presenta un $t_{1/2\alpha}$ de aproximadamente 0,8 horas. El volumen de distribución es de 3 - 4 L/kg. Tramadol posee una elevada afinidad tisular ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). La unión de tramadol a las proteínas plasmáticas humanas es aproximadamente del 20% y esta unión parece ser independiente de la concentración (hasta 10 $\mu\text{g/mL}$). La saturación de la unión a las proteínas plasmáticas únicamente se da a concentraciones muy superiores a las de relevancia clínica.

Tramadol atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria. Tramadol y su derivado O-desmetilado se detectaron en cantidades muy pequeñas en la leche materna (0,1% y 0,02% respectivamente de la dosis administrada).

Biotransformación

La metabolización de tramadol en humanos tiene lugar principalmente mediante O-desmetilación y N-desmetilación, así como por la conjugación de los derivados O-desmetilados con ácido glucurónico.

Únicamente O-desmetiltramadol es farmacológicamente activo. Existen considerables diferencias cuantitativas interindividuales entre los demás metabolitos. Hasta ahora se han identificado 11 metabolitos en la orina. Los estudios realizados en animales han demostrado que O-desmetiltramadol es 2-4 veces más potente que la sustancia de origen. La vida media $t_{1/2,\beta}$ (6 voluntarios sanos) es 7,9 h (intervalo 5,4 - 9,6 h) y es aproximadamente la de tramadol.

La inhibición de uno o de ambos tipos de isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6, implicados en la biotransformación de tramadol, puede afectar a la concentración plasmática de tramadol o de su metabolito activo.

Eliminación

Tramadol y sus metabolitos se eliminan casi completamente por vía renal. La eliminación urinaria acumulada es del 90% de la radiactividad total de la dosis administrada. En caso de disfunción renal y hepática la vida media puede estar ligeramente prolongada. En pacientes con cirrosis hepática, la vida media de eliminación es $13,3 \pm 4,9$ h (tramadol) y $18,5 \pm 9,4$ h (O-desmetiltramadol), en un caso extremo se determinaron 22,3 h y 36 h respectivamente. En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 5 ml/min) los valores fueron $11 \pm 3,2$ h y $16,9 \pm 3$ h, en un caso extremo fueron 19,5 h y 43,2 h respectivamente.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Independientemente del modo de administración, la vida media de eliminación $t_{1/2\beta}$ es de aproximadamente 6 h. En pacientes mayores de 75 años, este valor puede aumentar aproximadamente 1,4 veces.

Linealidad

El perfil farmacocinético de tramadol es lineal dentro del rango posológico terapéutico. La relación entre las concentraciones séricas y el efecto analgésico depende de la dosis, sin embargo, puede variar considerablemente en casos aislados. En general, es eficaz una concentración sérica de 100 - 300 ng/mL.

Acetaminofén

Absorción

Luego de su administración oral el acetaminofén se absorbe rápido y casi completamente en el tracto gastrointestinal, generando concentraciones séricas pico en 10 - 60 minutos y un efecto analgésico apreciable a la 30 - 60 minutos que se hace máximo a los 60 - 90 minutos y persiste por 4 horas. Los alimentos no modifican su biodisponibilidad.

Distribución

Se distribuye ampliamente en el organismo (excepto al tejido adiposo) y se une a proteínas plasmáticas en un 10 - 25%. Atraviesa la barrera placentaria y se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna.

Biotransformación/ Eliminación

Se metaboliza en un 90 - 95% en el hígado mediante glucuronidación y (en menor grado) sulfatación, dando lugar a conjugados inactivos que se eliminan por la orina, junto a menos de un 9% de acetaminofén inalterado. Una pequeña fracción (<4%) es oxidada vía citocromo P-450 y convertida en un producto intermedio (N-acetil-p-benzoquinoneimina) potencialmente hepatotóxico, el cual es rápidamente metabolizado mediante reacción con glutatión y transformado en derivados inactivos que se excretan también por vía renal. Sin embargo, en casos de sobredosificación o uso por tiempo prolongado, el acetaminofén podría agotar el glutatión disponible y, por ello, reducirse la capacidad de inactivación del metabolito hepatotóxico.

Su vida media de eliminación es de 1 - 3 horas y se incrementa en pacientes con insuficiencia hepática.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Tramadol

El tramadol resultó negativo en los ensayos de mutación reversa bacteriana en *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*, de aberración cromosómica en células de hámster chino, de células de linfoma de ratón (en ausencia de activación metabólica), de letales dominantes en ratón y de micronúcleos de médula ósea en ratón y hámster chino. Sin embargo, en presencia de activación metabólica produjo resultados positivos en los ensayos de linfoma de ratón y de micronúcleos en rata,





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gov.ve>

Un estudio de carcinogenicidad en ratones expuestos por aproximadamente 2 años a dosis orales diarias de tramadol equivalentes a 0,5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) mostró una incidencia ligera pero significativa de tumores hepáticos y pulmonares, particularmente en los animales de mayor edad. Sin embargo, no se notó tumorigenicidad en ratones heterocigotos p53(+/-) expuestos por 26 semanas, ni en ratas por 2 años, a dosis de 2 y hasta 3,2 veces, respectivamente, la DMRH.

Los estudios de reproducción revelaron letalidad embriofetal, peso fetal reducido, osificación retardada y aumento de las costillas supernumerarias en ratas y ratones con dosis orales de tramadol equivalentes a 2 veces la DMRH y en conejos con dosis 15 veces la DMRH. Adicionalmente, se observó reducción del peso neonatal y del número de crías nacidas vivas en ratas con dosis 1,6 y 2,6 veces, respectivamente, la DMRH. No hubo evidencias de teratogenicidad.

No se registraron trastornos de fertilidad en ratas de ambos sexos con dosis de 1,6 veces la DMRH.

Acetaminofén

Los estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico con dosis no hepatotóxicas de paracetamol mostraron resultados negativos, al igual que las pruebas de mutagenicidad realizadas.

En los ensayos de reproducción no hubo evidencias de teratogénesis ni fetotoxicidad. Los efectos sobre la fertilidad no fueron evaluados.

4. INDICACIONES

Tratamiento sintomático del dolor de intensidad moderada a severa.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Tramadol 37,5 mg - paracetamol 325 mg cada 6 a 8 horas, según necesidad.

Se recomienda dosificación individualizada acorde con las necesidades particulares de cada paciente, procurando siempre el uso de la dosis eficaz más baja posible y por el menor período de tiempo que la situación permita

5.2. Dosis máxima

Tramadol

300 mg/día.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Acetaminofén

2.600 mg/día. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia leve a moderada no se requieren ajustes de dosificación. En pacientes con depuración de creatinina de 10 - 30 mL/min se recomienda no exceder de 2 tabletas cada 12 horas. En pacientes con depuración menor de 10 mL/min el uso está contraindicado.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia leve a moderada se recomienda usar con precaución extrema y empleando la dosis eficaz más baja posible. Se puede considerar también prolongar los intervalos de dosificación. En pacientes con disfunción severa el uso está contraindicado.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Se recomienda iniciar con la dosis eficaz más baja posible y ajustarla gradualmente conforme a la necesidad y tolerancia individual de cada paciente. Se puede considerar también prolongar los intervalos de dosificación.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar por vía oral con agua, con o sin las comidas.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Relacionadas con tramadol

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacciones de hipersensibilidad (broncoespasmo, disnea, sibilancias, angioedema), anafilaxia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raras: Pérdida del apetito, pérdida de peso.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gov.ve>

Frecuencia no conocida: Hiperglucemia, hipoglucemia.

Trastornos psiquiátricos

Raras: Confusión, agitación, ansiedad, nerviosismo, euforia, disforia, apatía, hiperactividad, labilidad emocional, depresión, pensamientos anormales, despersonalización, trastornos del sueño, pesadillas, insomnio, dificultad de atención, dependencia, síndrome de abstinencia, alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial, paranoia.

Frecuencia no conocida: Delirio.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Mareo.

Frecuentes: Cefalea, somnolencia.

Raras: Hipoestesia, trastornos de coordinación, parestesias, síncope, temblor, contracciones involuntarias de los músculos, movimientos involuntarios (tics), convulsiones, trastornos del habla.

Frecuencia no conocida: Disartria.

Trastornos oculares

Raras: Miosis, visión borrosa, midriasis.

Trastornos del oído y del laberinto

Muy raras: Vértigo, tinnitus.

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: Palpitaciones, taquicardia.

Raras: Bradicardia.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Edema periférico, hipotensión postural, colapso cardiovascular.

Raras: Presión arterial elevada.

Muy raras: Rubor facial.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: Disnea, depresión respiratoria, infecciones del tracto respiratorio alto.

Frecuencia no conocida: Hipo.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas.

Frecuentes: Vómito, constipación, boca seca.

Poco frecuentes: Dolor abdominal, dispepsia, flatulencia, diarrea.

Frecuencia no conocida: Pseudoobstrucción intestinal / íleo.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos hepatobiliares

Muy raras: Trastornos funcionales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Sudoración.

Poco frecuentes: Erupción, prurito, urticaria.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: Artralgia, mialgia, dolor de espalda, espasmos musculares.

Raras: Debilidad muscular, calambres.

Trastornos renales y urinarios

Raras: Disuria, retención urinaria, infección del tracto urinario.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Astenia, fatiga.

Poco frecuentes: Malestar general, pirexia, escalofríos, infecciones virales, caídas.

Exploraciones complementarias

Muy raras: Elevación de las enzimas hepáticas.

Relacionadas con acetaminofén

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raras: Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad, que oscilan entre una simple erupción cutánea o una urticaria y un shock anafiláctico.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy raras: Hipoglucemia.

Trastornos psiquiátricos

Raras: Insomnio.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida: Cefalea.

Trastornos vasculares

Raras: Hipotensión.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuente: Náuseas, vómitos.

Trastornos hepatobiliares

Raras: Niveles aumentados de transaminasas hepáticas.

Muy raras: Hepatotoxicidad (ictericia).

Trastornos renales y urinarios

Muy raras: Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Raras: Malestar.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

En pacientes que reciben tramadol y warfarina se han reportado aumentos del Cociente Internacional Normalizado (INR), prolongación del tiempo de protrombina y equimosis.

Debido a su acción inhibitoria de la recaptación de serotonina, el uso concomitante de tramadol con fármacos con actividad serotoninérgica puede conducir al desarrollo de un síndrome serotoninérgico. Tales fármacos incluyen: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoamino-oxidasa, agonistas de los receptores 5-HT (triptanos), dextrometorfano, bromocriptina, levodopa, linezolid, litio y la hierba de San Juan, entre otros.

Fármacos inhibidores de CYP2D6 (como: quinidina, fluoxetina, paroxetina y amitriptilina) y/o de CYP3A4 (como: ketoconazol y eritromicina) pueden disminuir el metabolismo del tramadol y, como resultado, aumentar sus concentraciones séricas y la posibilidad de reacciones adversas, incluyendo convulsiones y síndrome serotoninérgico. Por el contrario, inductores de la CYP3A4 (como: carbamazepina, rifampicina y la hierba de San Juan) podrían reducir los niveles séricos del tramadol y comprometer su eficacia terapéutica.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

La coadministración de tramadol con fármacos depresores del SNC (como: anestésicos, otros analgésicos opiáceos, benzodiazepinas, barbitúricos y fenotiazinas) o con bebidas alcohólicas puede resultar en un efecto depresor central y respiratorio aditivo.

Con la administración conjunta de tramadol y digoxina se han reportado casos de toxicidad digitalica.

El consumo crónico o excesivo de bebidas alcohólicas incrementa el riesgo de hepatotoxicidad del acetaminofén.

Se ha descrito que anticonvulsivantes como la fenitoína, el fenobarbital y la carbamazepina, debido a su efecto inductor de las enzimas microsomales hepáticas, podrían incrementar la conversión del paracetamol en su metabolito hepatotóxico.

El uso combinado de isoniazida y acetaminofén en dosis elevadas aumenta el riesgo de hepatotoxicidad. Se desconoce el mecanismo.

Existe evidencia clínica no concluyente que sugiere una potenciación de la actividad anticoagulante de la warfarina por el uso concomitante de acetaminofén en dosis elevadas. Se cree que podría ser debido a un efecto inhibitor del metabolismo de la warfarina provocado por el acetaminofén.

La metoclopramida y la domperidona podrían acelerar la velocidad de absorción del acetaminofén. La colestiramina podría disminuirla.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

El acetaminofén puede provocar resultados falsos positivos en las determinaciones urinarias de ácido 5-hidroxi-indolacético que emplean nitrosonaftol como reactivo.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

La combinación de tramadol y acetaminofén no debe administrarse en ninguna circunstancia por un tiempo mayor al estrictamente necesario. De ser requerido un empleo repetido o a largo plazo como consecuencia de la naturaleza y gravedad de la enfermedad, se deberá realizar un seguimiento cuidadoso y regular (con interrupciones del tratamiento, si es posible), para evaluar la necesidad de continuación de la terapia.

Con el uso de tramadol se han reportado convulsiones en pacientes que reciben dosis terapéuticas. El riesgo se incrementa con el uso de dosis elevadas y en pacientes con epilepsia, historia de ataques convulsivos, trauma craneoencefálico o sometidos a terapia con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

tricíclicos, inhibidores de la monoamino-oxidasa, otros opiáceos, inhibidores de CYP2D6 y CYP3A4, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo.

Se debe considerar la posibilidad de desarrollo de síndrome serotoninérgico cuando se administra tramadol a pacientes tratados con medicamentos con actividad serotoninérgica (ver "Interacciones").

Aunque la experiencia clínica revela un bajo potencial de abuso, debido a su actividad como un agonista opiáceo el tramadol puede provocar en algunos pacientes dependencia psicológica y física con el uso prolongado. Tras la suspensión abrupta de tratamientos prolongados se ha reportado síndrome de abstinencia con manifestaciones que incluyen: ansiedad, sudoración, insomnio, rigidez, dolor, náuseas, temblor, diarrea, piloerección y, raras veces, alucinaciones. Por ello, no es recomendable su empleo en pacientes con historia de abuso o adicción a drogas (o propensos), incluido el alcohol. Así mismo, en pacientes sometidos a tratamiento crónico en quienes se indique la interrupción o la finalización de este, se recomienda la retirada gradual del medicamento.

En pacientes con riesgo de desarrollar depresión respiratoria o que reciben tratamiento con depresores del SNC (ver "Interacciones") el uso de tramadol podría precipitar su manifestación o agravarla si ya existía. Por ello, se recomienda usar con precaución extrema en estos pacientes o considerar la posibilidad de una terapia alternativa (p.e. con analgésicos no opiáceos). Si llegase a ocurrir una depresión respiratoria durante la terapia, la condición debe ser tratada como una sobredosis.

Dado que se han documentado casos de ideación suicida en pacientes tratados con tramadol, se recomienda evitar su uso en pacientes con tales antecedentes o con historia de depresión, trastornos emocionales u otros desórdenes psiquiátricos.

El tramadol puede causar mareos, somnolencia, confusión, dificultad de atención y, como resultado, disminuir la capacidad de concentración y la habilidad para conducir vehículos u operar maquinarias. Los pacientes deben ser informados al respecto.

Como el efecto depresor respiratorio del tramadol podría provocar retención de dióxido de carbono (CO₂) y consecuente aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo, se recomienda usar con precaución en pacientes con presión intracraneal elevada o traumatismo craneoencefálico.

Durante tratamientos con acetaminofén se han descrito casos graves y ocasionalmente fatales de toxicidad hepática asociados al uso de dosis elevadas o por tiempo prolongado. Aunque la incidencia es mayor cuando se administran dosis superiores a 4 g/día, se han documentado casos con dosis inferiores. La pre-existencia de disfunción hepática y el uso crónico de alcohol incrementan el riesgo.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Debido a las múltiples interacciones del tramadol y el acetaminofén, se recomienda consultar fuentes especializadas antes de asociar este producto con otros medicamentos. Así mismo, se debe aconsejar a los pacientes no usar por cuenta propia ningún medicamento o producto natural durante el tratamiento sin la autorización previa del prescriptor.

Se debe advertir a los pacientes la importancia de evitar el consumo de bebidas alcohólicas durante el tratamiento.

Usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal leve a moderada y en ancianos.

La eficacia y seguridad del producto en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

8.2. Embarazo

Aunque en los ensayos experimentales con acetaminofén no se evidenciaron trastornos reproductivos, con el tramadol se observó fetotoxicidad y no hay estudios clínicos adecuados que demuestren la seguridad de la combinación en mujeres embarazadas. Por lo tanto, el uso del producto durante la gestación debe limitarse a situaciones de estricta necesidad en las que el balance beneficio/riesgo, a criterio médico, sea favorable.

8.3. Lactancia

Dado que existe evidencia de excreción de tramadol en la leche materna y no se dispone de información sobre la seguridad de su uso durante la lactancia, se debe evitar el empleo de la combinación en ese período.

De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, se deberá suspender la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al tramadol u otros opiáceos, al acetaminofén o los excipientes del producto.

Pacientes con antecedentes convulsivos.

En pacientes en tratamiento con inhibidores de la MAO o que los hayan tomado durante los últimos 14 días.

Insuficiencia hepática y/o renal grave.

Tratamiento del síndrome de abstinencia a opiáceos.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gov.ve>

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La sobredosis aguda de tramadol puede provocar: miosis, depresión del SNC (con manifestaciones que pueden comprender, según la cantidad ingerida, desde somnolencia hasta coma), convulsiones, flacidez musculoesquelética, depresión respiratoria, hipotensión, bradicardia, paro cardíaco y muerte.

La sobredosificación de acetaminofén puede conducir a necrosis hepática aguda potencialmente letal y presentarse, además: necrosis tubular renal, coma hipoglucémico y arritmias cardíacas. La hepatotoxicidad podría no ser evidente hasta pasadas 48 a 72 horas de la ingestión, aunque pueden aparecer síntomas durante las primeras 24 horas que incluyen: náuseas, vómito, malestar general, palidez y diaforesis.

10.2. Tratamiento

En caso de ingestión reciente (menos de 60 minutos) practicar procedimientos orientados a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, más carbón activado), seguido por tratamiento sintomático y de soporte.

Medidas aplicables al tramadol: Mantenimiento de la vía aérea permeable, oxigenación y/o soporte respiratorio (según necesidad), control de las convulsiones (si se presentan) y vigilancia constante de la función cardiovascular. En caso de hipotensión grave administrar fluidos IV y, si la situación lo amerita, agentes vasopresores. De ocurrir paro o arritmias podría resultar necesario masaje cardíaco o desfibrilación. La naloxona no revierte por completo los efectos depresores del tramadol y podría incrementar el riesgo de convulsiones. La hemodiálisis es inefectiva.

Medidas aplicables al acetaminofén: Administración IV de N-acetilcisteína (como antídoto) dentro de las primeras 12 horas post-ingestión. Dosis inicial de 150 mg/kg en 200 mL de solución de dextrosa al 5% en 60 minutos, seguido por 50 mg/kg en 500 mL de solución de dextrosa al 5% durante 4 horas y, a continuación, 100 mg/kg en 1000 mL de solución de dextrosa al 5% durante 16 horas (total: 300 mg/kg en 21 horas). La diálisis y la hemodiálisis son inefectivas.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

No se administre en el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que el médico lo indique. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspenda la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

Este producto puede causar somnolencia. Durante su administración evítense actividades que impliquen coordinación y estados de alerta mental, como conducir vehículos u operar maquinarias.

Su uso prolongado puede provocar dependencia.

Durante el tratamiento no ingiera bebidas alcohólicas.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

Insuficiencia hepática y/o renal grave.

Tratamiento del síndrome de abstinencia a opiáceos.

Pacientes con antecedentes de convulsiones.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Noviembre de 2022



Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

