

TRAMADOL + PARACETAMOL

Tratamiento sintomático del dolor moderado a intenso

1. SOLICITUD

Solicitado por Dr. Miguélez. Servicio de Reumatología

Fecha de recepción de la solicitud: 20/06/07

Autores: Cristina Calderón Acedos

2. DESCRIPCIÓN DEL FÁRMACO

Nombre genérico: Tramadol 37,5 mg + Paracetamol 325 mg

Nombre comercial: ZALDIAR®

Laboratorio fabricante: GRÜNENTHAL

Grupo terapéutico: Analgésicos opioides. Otros opiáceos

Código ATC: N02A X52 Tramadol, combinaciones.

Vía de administración: Oral

Tipo de dispensación: Receta médica.

Vía de Registro: Reconocimiento mutuo (Diciembre 2002)

Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Unidades envase	Código	Coste por envase PVP con IVA	Coste por unidad PVL
ZALDIAR ® 37,5/325 mg comprimidos recubiertos	20	714014.6	6,17 €	3,95 €
PAZITAL ® 37,5/325 mg comprimidos recubiertos	20	651443.6	(0,31 € u)	(0,20 € u)
PONTALSIC® 37,5/325 mg comprimidos recubiertos	20	718239.9		

3. ACCIÓN FARMACOLÓGICA COMPARADA

3.1 Mecanismo de acción:

Tramadol y su metabolito desmetilado actúan como agonistas opioides puros, ejerciendo su acción analgésica por un mecanismo dual: unión a los receptores opiáceos m principalmente, y bloqueo de la recaptación de noradrenalina y serotonina. Se desconoce el mecanismo concreto de la acción analgésica de P, pudiendo implicar efectos centrales, así como bloqueo de la síntesis de prostaglandinas.

3.2 Farmacocinética

Aunque Tramadol se absorbe rápidamente tras su administración, su absorción es más lenta (y la semivida más larga) que la de Paracetamol.

Tras una administración oral única de un comprimido de Tramadol+Paracetamol (37,5/325 mg), se alcanzan concentraciones máximas plasmáticas al cabo de 1,8 h (Tramadol) y 0,9 h (Paracetamol). Las semividas de eliminación son de 5,1/4,7 h (para las dos formas racémicas de Tramadol) y 2,5 h (Paracetamol). La unión a proteínas plasmáticas de Tramadol+Paracetamol es de un 20%. T se metaboliza extensamente tras la administración oral. Alrededor de un 30% de la dosis se excreta intacto en orina, y un 60% en forma de metabolitos. Paracetamol se metaboliza fundamentalmente en el hígado.

3.3 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

Agencia Española del Medicamento (AEM): Indicado para el tratamiento sintomático del dolor moderado a intenso.

3.4 Indicación clínica solicitada

La formalmente aprobada.

3.5 Posología, forma de preparación y administración

Adultos y adolescentes > 12 años: Se recomienda una dosis inicial de 75/650 mg (dos comprimidos);

La dosis se ajustará individualmente de acuerdo con la intensidad del dolor y la respuesta obtenida, pudiéndose administrar dosis adicionales sin superar el máximo de 8 comprimidos/día y con un intervalo entre dosis de al menos 6 horas. Si se precisa un tratamiento a largo plazo se deberá realizar un seguimiento cuidadoso y regular con interrupciones del tratamiento, si es posible, para evaluar si la continuación del tratamiento es necesaria.

Los comprimidos deben tragarse enteros, con una cantidad suficiente de líquido. No deben partirse ni

3.6 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital

Principio activo	Dosis de mantenimiento	Dosis unidad
Tramadol 37,5 mg + Paracetamol 325 mg (Liberación retardada)	4 comp Tramadol 150 mg/ Paracetamol 1300 mg	1 comp 37,5 mg/325 mg
Paracetamol + Codeína 500-650 mg/30 mg	90 mg codeína	30 mg codeína
Paracetamol + Tramadol	Paracetamol 1300 mg/día + Tramadol 150 mg/día	Paracetamol: 650 mg Tramadol: 50 mg (Liberación convencional)
Paracetamol	3000 mg	500, 650 y 1000 mg

Se disponía con anterioridad de Paracetamol, Tramadol y AINEs (ibuprofeno, diclofenaco), así como la asociación Paracetamol+Codeína. La monoterapia con Paracetamol y los AINEs constituyen el tratamiento de elección del dolor agudo o crónico, y como alternativa en caso de respuesta insuficiente la asociación Paracetamol+Codeína, que cuenta con amplia experiencia clínica sin que hasta el momento se hayan detectados problemas de seguridad relevantes.

4. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

4.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada.

En el tratamiento de DOLOR AGUDO

En dolor agudo: **dos metaanálisis** recogen los resultados de varios ensayos clínicos no publicados, en los que se evaluó la eficacia de una dosis única de Tramadol+Paracetamol (75/650 mg) frente a: placebo, ibuprofeno (400 mg), Paracetamol (650 mg) y Tramadol (75 mg) en el tratamiento del dolor agudo tras intervención dental. La asociación Tramadol+Paracetamol no fue más eficaz que ibuprofeno, y respecto a cada uno de sus componentes (Tramadol y Paracetamol) prolonga la duración del efecto analgésico pero no su intensidad.

En un ensayo clínico aleatorizado (ECA) doble ciego, multicéntrico, realizado en 305 pacientes con dolor agudo postquirúrgico, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la eficacia entre las asociaciones T+P (37,5/325 mg) y C+P (30/300 mg).

Smith AB et al. Am J Surg 2004; 187(4): 521-7.

ECR a doble ciego, multicéntrico, con diseño de grupos paralelos, controlado con placebo y tratamiento activo. Duración: 6 días.

Objetivo: Comparar la eficacia de la asociación T+P (37.5/325mg) en el tratamiento del dolor posquirúrgico frente a la asociación C+P (30mg/300mg), y frente a placebo.

Pacientes: 305 pacientes adultos (población IT). Media de edad de 47,3 años. 153 pacientes sometidos a cirugía ortopédica y 152 pacientes a cirugía abdominal, con dolor al menos moderado (PVA >40) y al menos 2 puntos en la escala de intensidad de dolor de 0 a 3.

Dosis inicial: 2 comprimidos, siguientes dosis de 1 ó 2 comprimidos cada 4 ó 6 horas durante 6 días.

Media de 4.4 comprimidos/día.

Análisis por intención de tratar.

Aleatorización:	Variables principales:	No se encontraron	Se excluyen del estudio los
- T+P: 98 pacientes - C+P: 109 pacientes - Placebo: 98 pacientes	- Alivio del dolor (TOTPAR) - Diferencias en la intensidad del dolor (SPID) - Diferencias en el alivio e intensidad del dolor (SPRID)	Diferencias significativas en las variables principales entre T+P y C+P.	pacientes que requerían medicación suplementaria para tratar el dolor.

En tratamiento de DOLOR CRÓNICO

En dolor crónico: Dos estudios han mostrado la eficacia de T+P frente a placebo como terapia adicional en pacientes con artrosis en los que no se conseguía controlar adecuadamente el dolor con AINE clásicos o con COX-2.

Emkey R et al. JRheumatol 2004; 31(1):150-6.

ECR a doble ciego, y multicéntrico, diseño de grupos paralelos, controlado frente a placebo. tres meses de duración.

Objetivo: comparar eficacia y seguridad de T+P frente a placebo, cuando se utilizan como terapia añadida en pacientes con dolor artrósico inadecuadamente controlados con un AINE COX-2.

Pacientes: 307 pacientes adultos (40-75 años; media 61 años) con artrosis de rodilla o cadera sintomática desde hace

<p>más de un año, , que presentan dolor moderado o intenso (PVA\geq50) a pesar de recibir dosis estables de celecoxib (56,5% de pacientes) o rofecoxib (43,5% de pacientes) Según necesidad del paciente, hasta un máximo de 8 comprimidos/día. (La media fue de 4.1 comprimidos/ día). Población incluida en IT: 306 pacientes. Pérdidas: 26%</p>			
Variable principal	COX-2 + (T+P) N: 153	COX-2 + placebo: N:153	p
Puntuación final en la escala PVA	41.5	48.3	0,025

Sólo se dispone de un ECA comparativo frente a la asociación C+P (30/300 mg), en 462 pacientes con dolor dorso-lumbar, dolor asociado a artrosis, o ambos, en los que se evaluó la intensidad y el alivio del dolor utilizando las escalas SPID y TOTPAR. No se observaron diferencias significativas en cuanto a eficacia e incidencia total de efectos adversos.

<p>Mullican W S et al. Clin Ther 2001; 23(9): 1429-45. ECR, doble ciego, doble enmascaramiento multicéntrico. 4 semanas de duración. .Objetivo: comparar eficacia y seguridad de T+P (37,5/325 mg) frente a C+P (30/300 mg) en el tratamiento del dolor crónico Pacientes: 462 pacientes adultos (media 57,6 años), 112 con dolor lumbar, 162 con dolor artrósico y 188 con ambos tipos de dolor crónico, de intensidad levemente moderada de al menos 6 meses de duración. N=462 - 309 pac T+P - 153 pac C+P Pauta de tratamiento: 1 ó 2 cápsulas o comprimidos cada 4 ó 6 horas. Dosis máxima: 10 unidades/día. Pérdidas: 20% Análisis por intención de tratar</p>

Frente a monoterapia con tramadol (50 mg) existe un estudio en dolor subagudo lumbar moderado. La variable principal evaluada en la visita fin de estudio, fue la satisfacción del paciente con el tratamiento, obteniéndose resultados similares en ambos grupos. También se valoró la intensidad y el alivio del dolor durante las últimas 24 horas, con reducción de la intensidad del dolor significativa ($p < 0,001$) en los dos grupos de tratamiento. Si bien ambas medicaciones fueron en general bien toleradas, la combinación tuvo menor incidencia de efectos adversos, por contener un 25% menos de cantidad de tramadol, que el tratamiento con tramadol en monofármaco.

5. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

5.1 Descripción de los efectos secundarios más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Los efectos adversos más frecuentes (>10%) de Tramadol + Paracetamol fueron: náuseas, mareo, somnolencia, estreñimiento, cefaleas y vértigo. Asociados al uso de T se han descrito: hipotensión postural, bradicardia, colapso cardiovascular. Ocasionalmente (<0,1%) reacciones alérgicas y anafilaxia, cambios del apetito, debilidad motora, y depresión respiratoria. Al suspender el tratamiento pueden producirse síntomas de abstinencia.

La incidencia de efectos adversos asociados a Paracetamol es baja, describiéndose algunos casos de hipersensibilidad y discrasias sanguíneas. En el único ECA comparativo de Tramadol+Paracetamol frente a Codeína+Paracetamol en dolor crónico, la incidencia global de efectos adversos fue comparable, aunque la somnolencia y el estreñimiento fueron más frecuentes en el grupo Codeína+Paracetamol. La tasa de abandonos por efectos adversos fue solo ligeramente menor en el grupo tratado con Tramadol+Paracetamol (14% vs 12%).

5.4 Precauciones de empleo en casos especiales

Contraindicaciones

- Intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o psicótropos.
- Pacientes en tratamiento con IMAO o que los han recibido en las dos últimas semanas.
- Insuficiencia hepática grave.
- Epilepsia no controlada con tratamiento.

Advertencias y precauciones

- No se recomienda Tramadol + Paracetamol en insuficiencia respiratoria grave.
- Precaución en pacientes dependientes de opioides, 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 a la función

respiratoria, o con presión intracraneal elevada.

- La sobredosis de Paracetamol puede causar toxicidad hepática.
- Tramadol puede provocar síntomas de abstinencia a dosis terapéuticas.
- Se deberá evitar la utilización de Tramadol durante las fases de anestesia superficiales.

Utilización en situaciones especiales

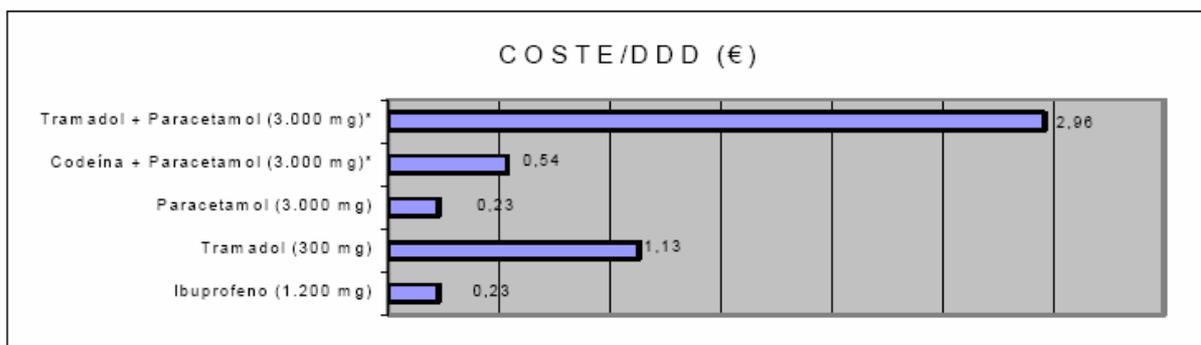
- No se recomienda su uso en menores de 12 años.
- Insuficiencia renal: no se recomienda su uso en insuficiencia renal grave. En insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 10 y 30 ml/min) debe aumentarse el intervalo de dosificación a 12 horas.
- Insuficiencia hepática: contraindicado en insuficiencia hepática grave.
- En casos moderados se considerará cuidadosamente la prolongación del intervalo entre dosis.
- Embarazo y lactancia: la asociación no debe ser utilizada, debido a que contiene Tramadol.

Interacciones

- Alcohol: aumenta el efecto sedante.
- **Carbamazepina** y otros inductores enzimáticos: riesgo de reducción de la eficacia y la duración de acción de Tramadol.
- Agonistas-antagonistas opioides: disminución del efecto analgésico, con riesgo de síndrome de abstinencia. No se recomienda el uso concomitante con Tramadol + Paracetamol.
- **ISRS y triptanes**: riesgo de síndrome serotoninérgico.
- Otros derivados opioides: aumento del riesgo de depresión respiratoria.
- Otros depresores del SNC: aumento de la depresión central.
- **Acenocumarol y Warfarina**: aumentos del INR. Se recomiendan controles periódicos del tiempo de protrombina.
- Medicamentos que reducen el umbral convulsivo (bupropion, ISRS, antidepresivos tricíclicos, neurolépticos): aumento del riesgo de convulsiones.

6. EVALUACIÓN ECONÓMICA

6.1 Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Comparación con la terapia de referencia a dosis usuales.



* Para el cálculo del coste/DDD de las asociaciones C+P y T+P, se ha utilizado la DDD de Paracetamol (3.000 mg).

Principio activo	Dosis de mantenimiento	Dosis unidad	Coste Dosis de mantenimiento (€)
Tramadol 37,5 mg + Paracetamol 325 mg Zaldiar® 20 comp. rec Pazital® 20 comp rec Pontalsic® comp. rec	5 comp Tramadol 150 mg/ Paracetamol 1300 mg	1 comp 37,5 mg/325 mg	1,23 €
Paracetamol + Codeína 500-650 mg/30 mg	90 mg codeína	30 mg codeína	0,41 -0,47 €
Paracetamol + Tramadol	Paracetamol 1300 mg/día + Tramadol 150 mg/día	Paracetamol: 650 mg Tramadol: 50 mg (Liberación convencional)	2,97€ - 4,26 €
Paracetamol	3000 mg	500, 650 y 1000 mg	0,15 – 1,17 €

7. CONCLUSIONES

7.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- La combinación tramadol + paracetamol a dosis fijas ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del dolor tanto agudo como crónico. Frente a placebo ha mostrado su eficacia en el tratamiento de dolores crónicos y agudos de etiología diversa.

- Las evidencias comparativas disponibles han mostrado para T+P una eficacia similar a ibuprofeno y la asociación codeína+paracetamol (30/300 mg) (C+P) en el tratamiento del dolor agudo. En el dolor agudo tras cirugía odontológica ha presentado una acción analgésica algo más prolongada pero de igual intensidad que cada uno de sus componentes en monoterapia.
- Su rápido inicio y duración de acción pudiera ser considerado beneficioso en casos muy concretos.
- En cuanto a administrar sus componentes por separado, parece que se da una sinergia entre los componentes y se disminuyen los efectos adversos de dosis equipolentes de tramadol y paracetamol.
- Su perfil de seguridad ha sido comparable al de C+P, sin diferencias significativas en cuanto a incidencia total de efectos adversos, si bien la somnolencia y el estreñimiento fueron significativamente menos frecuentes con T+P. Por el contrario, el riesgo de interacciones medicamentosas es mucho mayor.
- El coste comparativo de T+P frente a C+P es más de 5 veces superior, pero es menor que el coste de asociar Tramadol y paracetamol en presentaciones separadas.

El uso de esta asociación se considera una **alternativa más** dentro de los analgésicos de clase II en la escala analgésica de la OMS cuando no resulta eficaz el uso de los componentes individualmente o un AINE, o en caso de respuesta insuficiente al paracetamol a dosis máximas.

La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como: El medicamento es de una eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además no aporta ninguna mejora en el perfil de coste-efectividad, ni en la organización o gestión de los servicios. Recomendamos que no se incluya en la GFT.

Acuerdo de la Comisión de Farmacia

8. BIBLIOGRAFÍA

- 1- Ficha Técnica de Zaldiar®. Laboratorio Grünental. 2008
- 2- Mullican WS et al. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. Clin Ther 2001; 23(9): 1429-45.
- 3- Emkey R et al. Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet®) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Rheumatol 2004; 31(1): 150-6.
- 4- Smith AB et al. Combination tramadol plus acetaminophen for postsurgical pain Am J Surg 2004; 187(4): 521-7.
- 5- Ruoff GE et al. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. Clin Ther 2003; 25(4): 1123-41.
- 6- Perrot S et al. Efficacy and tolerability of paracetamol/tramadol (325mg/37,5 mg) combination treatment compared with tramadol (50 mg) monotherapy in patients with subacute low back pain: a multicenter, randomized, double-blind, parallel group, 10 days treatment study. Clin Ther 2006; 28 (10):1592-1606.
- 7- Tramadol y Paracetamol en asociación (37,5/325 mg): Hoja de Evaluación de medicamentos de Castilla La Mancha. Vol IX nº 8 Año 2008
- 8- Tramadol y Paracetamol en asociación (37,5/325 mg): CADIME 2004
- 9- Tramadol y Paracetamol en asociación (37,5/325 mg). Instituto catalán de la salud. 2007
- 10- Tramadol y Paracetamol en asociación (37,5/325 mg). Comité de evaluación de nuevos medicamentos País Vasco. 2004

Presentado en Comisión de Farmacia y Terapéutica con fecha 19-02-09: Acta: 01/09

RESULTADO: Propuesta aceptada Propuesta no aceptada

Autorización adquisición nuevo medicamento. Vº Bº Dirección Médica:

Fecha: