

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DOLODOL 150 mg cápsulas de liberación prolongada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una cápsula contiene 150 mg de hidrocloruro de tramadol.

Excipientes, ver 6. 1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras de liberación prolongada. Descripción del producto: cápsula dura color turquesa/blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del dolor moderado a grave.

(Ver ejemplos en 5.1)

4.2 Posología y forma de administración

DOLODOL cápsulas deberá administrarse cada 24 horas. Las cápsulas deberán ingerirse enteras, sin masticar.

La dosis de tramadol se determina por la intensidad del dolor y según la respuesta clínica individual de cada paciente. Esto es válido para todos los medicamentos analgésicos. La dosis individual correcta es aquella que alivia el dolor durante 24 horas sin que aparezcan efectos adversos o, si aparecen, que sean bien tolerados.

Los pacientes bajo tratamiento con preparados de tramadol de liberación inmediata deberían tener calculada su dosis total diaria, y comenzar con la dosis más cercana en el rango de DOLODOL. Se recomienda que los pacientes sean titulados a dosis más altas paulatinamente para minimizar los efectos adversos transitorios.

DOLODOL jamás deberá administrarse durante más tiempo que el estrictamente necesario (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). Si se requiere un uso repetido o instaurar una terapia a largo plazo con tramadol debido a la naturaleza y gravedad de la enfermedad, deberá efectuarse una monitorización periódica muy minuciosa (con interrupción del tratamiento cuando sea posible), para evaluar si es necesario continuar el tratamiento.

La dosis total diaria no debe sobrepasar los 400 mg, a menos que lo requieran circunstancias clínicas excepcionales.

Posología en grupos especiales de pacientes:

Adultos y niños mayores de 12 años:

La dosis inicial habitual es de una cápsula de 100-200 mg al día. Si esta dosis no alivia el dolor, habrá que aumentarla hasta alcanzar el efecto analgésico.

Pacientes de edad avanzada:

Los pacientes menores de 75 años con función hepática y renal normales pueden seguir la posología normal de los adultos. En los pacientes mayores de 75 años la vida media del tramadol se encuentra prolongada. En estos pacientes puede ser necesario ajustar la dosis. Si la dosis se aumenta, habrá que hacer un seguimiento exhaustivo de la situación del enfermo.

Pacientes con insuficiencia renal:

Puede haber un retraso en la eliminación del tramadol. No se recomienda la administración de tramadol en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min). (Ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Pacientes con insuficiencia hepática:

Tramadol está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver también 4.3. Contraindicaciones). En pacientes con insuficiencia hepática moderada, no se recomienda la administración de tramadol (ver también sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Niños menores de 12 años:

No recomendado.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a tramadol o a cualquiera de los excipientes del medicamento.
- Intoxicación etílica aguda, fármacos hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o drogas psicotrópicas.
- Tramadol no deberá administrarse en pacientes que estén siendo tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) o que hayan interrumpido dicho tratamiento hace menos de dos semanas (ver 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
- Insuficiencia hepática grave.
- Epilepsia no controlada con terapia (ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).
- Lactancia, cuando sea necesario un tratamiento prolongado (ver también sección 4.6 Embarazo y lactancia).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias:

- Tramadol no está recomendado en casos de insuficiencia respiratoria grave.
- Tramadol no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave ni en pacientes con insuficiencia hepática moderada.
- No es adecuado utilizar tramadol como sustitutivo en pacientes con dependencia a opioides. Aunque es un agonista opioide, tramadol no puede suprimir los síntomas de abstinencia de la morfina.
- Se han comunicado casos de convulsiones en pacientes tratados con tramadol con tendencia a sufrir crisis convulsivas o en tratamiento con fármacos que disminuyen el umbral convulsivo, especialmente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, analgésicos de acción central o anestésicos locales. Los pacientes epilépticos controlados con tratamiento o aquellos con tendencia a sufrir crisis deberán tratarse con tramadol sólo en circunstancias extremas. Se han comunicado casos de convulsiones en pacientes tratados con tramadol a las dosis recomendadas. El riesgo puede aumentar si la dosis de tramadol sobrepasa el límite superior recomendado.

- No se recomienda el uso simultáneo de agonistas-antagonistas opioides (nalbuphina, buprenorfina, pentazocina) (ver 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Precauciones:

- Tramadol deberá usarse con precaución en pacientes opio-dependientes, o con traumatismo craneal, en pacientes con tendencia a sufrir convulsiones, con alteraciones del tracto biliar, en estado de shock, en estado de alteración de la consciencia de causa desconocida, con problemas que afecten al centro respiratorio o la función respiratoria, o con aumento de presión intracraneal.
- A dosis terapéuticas, tramadol tiene potencial para causar síntomas de privación. Tramadol posee escasa capacidad de crear dependencia. Durante su uso prolongado puede desarrollar tolerancia y dependencia física y psíquica. En pacientes con tendencia al abuso de drogas o con dependencias, el tratamiento deberá instaurarse por cortos periodos de tiempo bajo control médico exhaustivo.
- Pueden aparecer síntomas de privación, similares a los del síndrome de abstinencia a opiáceos como: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperkinesia, temblor y síntomas gastrointestinales.
- A las dosis recomendadas, es poco probable que tramadol induzca una depresión respiratoria clínicamente relevante. Sin embargo, hay que tomar precauciones cuando se administra tramadol a pacientes con depresión respiratoria preexistente o secreción bronquial excesiva y en aquellos pacientes bajo tratamiento simultáneo con fármacos depresores del SNC.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Está contraindicado el uso concomitante con:

- Inhibidores no selectivos de la MAO: Riesgo de síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, sudoración, temblor, confusión, incluso coma.
- Inhibidores A-selectivos de la MAO: Se pueden extrapolar de los inhibidores no selectivos de la MAO: Riesgo de síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, sudoración, temblor, confusión, incluso coma.
- Inhibidores B-selectivos de la MAO: Excitación de origen central, síntomas evocadores de síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, sudoración, temblor, confusión, incluso coma.

En caso de tratamiento reciente con inhibidores de la MAO, deberá esperarse al menos dos semanas antes administrar tramadol. (ver. 4.3 Contraindicaciones)

No se recomienda el uso concomitante con:

- Alcohol: El alcohol aumenta el efecto sedante de los analgésicos opioides. Su efecto sobre la alerta puede volver peligrosa la conducción de vehículos y la utilización de maquinarias. Evite la ingesta de bebidas alcohólicas y los medicamentos que contengan alcohol.
- Carbamazepina y otros inductores enzimáticos: Riesgo de reducir la eficacia y acortar la duración del efecto al reducir los niveles plasmáticos de tramadol.
- Agonistas-antagonistas opioides (buprenorfina, nalbuphina, pentazocina): Disminuyen el efecto analgésico por bloqueo de los receptores, con el riesgo de aparición de un síndrome de abstinencia.

Usos concomitantes que hay que tener en consideración:

- En casos aislados se ha comunicado síndrome serotoninérgico relacionado en el tiempo con la administración de tramadol en combinación con otros fármacos serotoninérgicos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) y los triptanes.
- Signos de un síndrome serotoninérgico pueden ser, por ejemplo, confusión, agitación, fiebre, sudoración, ataxia, hiperreflexia, mioclonías y diarrea. El tratamiento farmacológico dependerá de la naturaleza y gravedad de los síntomas.
- Otros derivados opioides (incluyendo los antitusígenos y los tratamientos substitutivos), benzodiazepinas y barbitúricos. Riesgo aumentado de depresión respiratoria que puede ser fatal en caso de sobredosis.
- Otros depresores del sistema nervioso central, así como otros derivados opioides (incluyendo los antitusígenos y tratamientos substitutivos), barbitúricos, benzodiazepinas, otros ansiolíticos, hipnóticos, sedantes antidepresivos, antihistamínicos sedantes, neurolépticos, antidepresivos de acción central, talidomida y baclofeno. Estos fármacos pueden aumentar la depresión de origen central. Su efecto sobre la alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y la utilización de maquinarias.
- Desde el punto de vista médico es conveniente evaluar periódicamente el tiempo de protrombina si se administran conjuntamente tramadol y sustancias similares a warfarina ya que se han comunicado aumentos del INR.
- Otros fármacos con capacidad inhibidora conocida del CYP3A4, como ketoconazol y eritromicina, pueden inhibir el metabolismo del tramadol (N-demetilación) y posiblemente también el metabolismo del metabolito activo O-demetilado. La trascendencia clínica de esta interacción no ha sido estudiada.
- La utilización simultánea de tramadol con medicamentos que reducen el umbral convulsivo como bupropión, antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos y neurolépticos pueden aumentar el riesgo de convulsiones.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo:

Es preferible evitar el uso de DOLODOL durante el primer trimestre del embarazo. A partir del segundo trimestre se puede usar con precaución puntualmente.

No existen datos suficientes en humanos para valorar la capacidad teratógena del tramadol administrado durante el primer trimestre de embarazo. Los estudios en animales no mostraron ningún efecto teratogénico, pero a dosis elevadas se observó fetotoxicidad debida a matemotoxicidad (ver 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad).

Al igual que otros analgésicos opioides:

Durante el primer trimestre, el uso crónico de tramadol puede inducir, a cualquier dosis, un síndrome de abstinencia en el recién nacido. Al final del embarazo, dosis elevadas, incluso en tratamientos a corto plazo, pueden inducir una depresión respiratoria en el recién nacido.

Lactancia:

Cerca del 0.1 % de la dosis de tramadol administrada a la madre se excreta por la leche. La administración puntual parece segura para el recién nacido. Si hay que repetirla durante varios días, deberá interrumpirse la lactancia materna.

Si es necesario el tratamiento a largo plazo tras el parto, está contraindicada la lactancia materna (ver 4.3 Contraindicaciones)

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

Tramadol puede causar somnolencia. El alcohol y otros medicamentos que deprimen el sistema nervioso central, pueden aumentar este efecto. Si el paciente se viera afectado por la somnolencia, no deberá conducir ni trabajar con maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Los efectos adversos más frecuentes causados por el fármaco son náuseas y mareos, apareciendo ambos en alrededor de un 10% de los pacientes.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes (> 10%): náuseas.

Frecuentes (1 - 10%): vómitos, estreñimiento, sequedad de boca.

Poco frecuentes (< 1%): vómitos, irritación del tracto digestivo (sensación de presión en el estómago, de plenitud).

Raros (< 0, 1%): cambios en el apetito.

Trastornos cardiovasculares:

Poco frecuentes (< 1 %): de la regulación cardiovascular (palpitaciones, taquicardia, hipotensión ortostática o colapso cardiovascular). Estos efectos adversos pueden presentarse sobre todo en pacientes en situación de sobreesfuerzo.

Raros: (< 0,1 %): bradicardia, hipertensión.

Trastornos del sistema nervioso central y periférico:

Muy frecuentes (> 10%): mareos.

Frecuentes (1 - 10%): dolor de cabeza, incoherencia.

Raros (< 0, 1 %): depresión respiratoria. Si se superan ampliamente las dosis recomendadas y se administra junto con otros fármacos que afecten al sistema nervioso central (ver 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción), puede aparecer depresión respiratoria. Las crisis epileptiformes se han presentado principalmente tras la administración de dosis elevadas de tramadol o cuando el paciente fue tratado simultáneamente con medicamentos reductores del umbral convulsivo o, que por sí solos, causan convulsiones de origen cerebral (por ejemplo antidepresivos o antipsicóticos, ver 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Obnubilación, temblor, cambios en el apetito.

Trastornos psiquiátricos:

Raros (< 0, 1 %): pueden presentarse efectos adversos de tipo psicológico tras la administración de tramadol y pueden darse variaciones individuales en cuanto a su intensidad y naturaleza (dependiendo de la personalidad y la duración del tratamiento). Cambios del humor (normalmente euforia, a veces disforia), cambios en la actividad (normalmente supresión, esporádicamente aumento) y cambios en la capacidad cognitiva y sensorial (por ejemplo la toma de decisiones, trastornos de la percepción), alucinaciones, confusión, trastornos del sueño y pesadillas.

Muy raros (< 0.0 1 %): puede aparecer adicción, abuso y síntomas de privación. Los síntomas de privación pueden ser: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperkinesias, temblores y trastornos digestivos. La mayoría de ellos muy similares a los que aparecen en el síndrome de abstinencia por opiáceos.

Trastornos visuales:

Raros (< 0, 1 %): visión borrosa.

Trastornos respiratorios:

Raros (< 0, 1 %): disnea y sibilancias.

También se ha comunicado algún caso de exacerbación del asma, aunque no se ha establecido la causa.

Trastornos de la piel y anejos:

Frecuentes (1-10%): sudoración.

Poco frecuentes (< 1%): reacciones cutáneas (por ejemplo picores, erupción, urticaria).

Trastornos músculo-esqueléticos:

Raros (< 0, 1 %): debilidad motora.

Trastornos hepaticobiliares:

En algunos casos aislados se ha comunicado un aumento de los enzimas hepáticos en relación con el uso terapéutico transitorio de tramadol.

Trastornos urinarios:

Raros (< 0, 1 %): Trastornos de la micción (dificultad para orinar y retención urinaria).

Generales:

Raros (< 0,1%): reacciones alérgicas (por ejemplo disnea, broncoespasmos, sibilancias, edema angioneurótico y anafilaxia).

Trastornos del metabolismo y nutrición:

Frecuencia desconocida: hipoglucemia (azúcar bajo en sangre)

4.9 Sobredosis

Como también ocurre con otros analgésicos opioides, los síntomas típicos de sobredosis son miosis, vómitos, colapso cardiovascular, sedación y coma, crisis convulsivas y depresión respiratoria.

Deberá instaurarse un tratamiento de soporte: mantener las vías respiratorias abiertas y controlar las funciones cardiovasculares. En caso de depresión respiratoria se puede usar naloxona en la resucitación. Las convulsiones pueden controlarse con diazepam.

Tramadol se elimina mínimamente del suero por hemodiálisis o filtrado sanguíneo. Por esta razón no es suficiente efectuar únicamente una hemodiálisis o un filtrado sanguíneo para tratar la intoxicación aguda por tramadol.

La retirada del medicamento no absorbido por lavado gástrico es útil, especialmente cuando se ha administrado un preparado de liberación prolongada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Analgésico, código ATC: N02AX02

Tramadol es un analgésico de acción central. Tramadol es un agonista puro no-selectivo, de los receptores opiáceos μ y κ , que muestra más afinidad por el receptor μ . Otros factores que contribuyen a su efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina y el aumento de la liberación de 5-HT.

Tramadol posee un efecto antitusígeno. Al contrario que la morfina, tramadol a dosis analgésicas no produce depresión respiratoria en un amplio intervalo. Tramadol no afecta la motilidad gastrointestinal y sus efectos cardiovasculares son poco importantes. La potencia del tramadol es de 1/10 a 1/6 de la de la morfina.

DOLODOL ha demostrado tener eficacia antinociceptiva en enfermos con osteoartritis.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Tramadol se absorbe casi completamente administrado oralmente, y la eficacia absoluta es aproximadamente un 70 %. Tramadol se metaboliza a O-demetiltramadol, que ha mostrado poseer efecto analgésico en roedores. La vida media de eliminación de tramadol es de unas 6 horas. Sin embargo, ésta aumenta hasta 9 horas con las cápsulas de DOLODOL debido al prolongado tiempo de absorción.

Cuando se administró una sola cápsula de 200 mg de DOLODOL a un paciente en ayunas, la media de la concentración máxima en plasma (C_{max}) alcanzada fue $299.59 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ (en el intervalo 240 - 300 ng/ml). Se encontró una relación entre esto y un T_{max} medio de 9,59 horas (9 - 12 horas). Cuando se logró ajustar la dosis, la eficacia del tramadol lograda con una cápsula de DOLODOL de 200 mg fue completa, comparada con 50 mg de tramadol de liberación inmediata. En presencia de alimentos, la disponibilidad y las propiedades de liberación controlada de DOLODOL cápsulas persistieron, sin evidencias de pérdida de la dosis.

Además, un estudio en estado estacionario demostró que la cápsula de 200 mg de DOLODOL posee una amplia predisposición sistémica que se corresponde con la de un producto de absorción inmediata, (cápsula de liberación inmediata de 50 mg). La dispersión de los pacientes participantes en el estudio no fue superior a la del grupo de referencia.

Distribución:

Tramadol posee una elevada afinidad tisular con un volumen aparente de distribución de 203 ± 40 litros tras administración oral en voluntarios sanos. La unión a proteínas se limita al 20%.

Biotransformación:

En el hombre, tramadol se metaboliza fundamentalmente por N-demetilación, O-demetilación y conjugación de los productos de la O-demetilación con ácido glucurónico. Sólo el Odemetiltramadol es farmacológicamente activo. Existen considerables diferencias cuantitativas interindividuales entre los otros metabolitos. Hasta la fecha, se han encontrado once metabolitos en la orina. Los experimentos con animales han mostrado que el O-demetiltramadol es más potente que la molécula matriz en un factor de 2 a 4. Su vida media $t_{1/2\beta}$ (6 voluntarios sanos) es de 7.9 h (rango 5.4-9.6 h) que es aproximadamente la del tramadol.

La inhibición de uno o ambas isoenzimas del citocromo P450, CYP3A4 y CYP2D6 implicados en el metabolismo del tramadol, puede afectar la concentración plasmática de tramadol o de su metabolito activo. Se desconocen las consecuencias clínicas estas interacciones.

Eliminación:

Tramadol y sus metabolitos se excretan casi completamente vía renal. La excreción urinaria acumulativa es el 90% de la radioactividad total de la dosis administrada. Cuando la función hepática y renal están afectadas, la vida media puede aumentar ligeramente. En pacientes con cirrosis hepática, las vidas medias de eliminación fueron de 13.3 ± 4.9 h (tramadol) y 18.5 ± 9.4 h (O-demetiltramadol), y en un caso extremo se determinó 22.3 h y 36 h respectivamente. En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina $< 5 \text{ ml/min}$) los valores fueron 11 ± 3.2 h y 16.9 ± 3 h, en un caso extremo 19.5 h y 43.2 h, respectivamente.

Linealidad / no-linealidad:

Tramadol muestra un perfil farmacocinético lineal dentro del rango de la dosis terapéutica. Un estudio de proporcionalidad en dosis única confirmó una respuesta farmacocinética lineal (en cuanto al tramadol y al O-demetiltramadol) tras la administración de cápsulas de 100, 150 y 200 mg.

La relación entre las concentraciones séricas y el efecto analgésico es dosis-dependiente, pero varía considerablemente en casos aislados. Normalmente, una concentración sérica de 100 a 300 ng/ml suele ser eficaz.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan ningún riesgo especial para el hombre basándose en estudios convencionales sobre seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetitivas, genotoxicidad o potencial carcinogénico. Estudios de tramadol en la rata y en el conejo no han revelado efectos teratogénicos. Sin embargo, se observó toxicidad embrionaria en forma de retraso de la osificación. La fertilidad, la capacidad reproductiva y el desarrollo de la descendencia no se vieron afectados.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa, microcristalina
Monoestereato de sacarosa
Hipromelosa
Talco
Polisorbato 80
Poliacrilato, dispersión al 30%
Simeticona
Estearato de Magnesio

Recubrimiento de la cápsula

Índigo carmín (E132)
Dióxido de Titanio (E171)
Gelatina

6.2 Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No necesita condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

20 y 60 cápsulas duras en blister (PVC/Aluminio).
No todos los tamaños de envase pueden comercializarse en todos los Estados Miembros.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CANTABRIA PHARMA, S.L.

Arequipa, 1 -28043- Madrid (España)

8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

65.271

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Marzo 2003

10. FECHA. DE REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2014