

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DOLODOL FLAS 50 mg comprimidos bucodispersables

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

CADA COMPRIMIDO CONTIENE 50 MG DE TRAMADOL HIDROCLORURO.

Excipientes: cada comprimido contiene 20 mg de aspartamo (E-951)

PARA CONSULTAR LA LISTA COMPLETA DE EXCIPIENTES, VER SECCIÓN 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucodispersable.

Comprimido redondo, blanco, biconvexo, grabado con una 'T' en una cara y '50' en la otra cara, con un característico olor a menta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del dolor moderado a severo.

4.2 Posología y forma de administración

Al igual que con todos los medicamentos analgésicos, la dosis de DOLODOL FLAS se deberá ajustar de acuerdo con la intensidad del dolor y con la respuesta clínica individual del paciente.

Adultos y niños mayores de 12 años

Administración oral:

Dolor agudo:

Habitualmente, es necesaria una dosis inicial de 50-100 mg, dependiendo de la intensidad del dolor. Esto puede continuarse con dosis de 50 ó 100 mg, 6 horas después y la duración del tratamiento debe establecerse según las necesidades clínicas. La dosis diaria total no debe exceder de 400 mg excepto en circunstancias clínicas especiales.

Dolor asociado con trastornos crónicos:

Utilizar una dosis inicial de 50 mg y ajustarla a continuación, en función de la intensidad del dolor. La dosis inicial podría continuarse con 50-100mg cada 6 horas si fuera necesario. Las dosis recomendadas se consideran como una guía. Los pacientes deben recibir siempre la dosis más baja que proporcione un control efectivo del dolor. La dosis diaria total no debe exceder de 400 mg excepto en circunstancias clínicas especiales.

La necesidad de un tratamiento continuado se debe evaluar a intervalos regulares, dado que se han comunicado síntomas de abstinencia y dependencia (ver sección 4.4).

Ancianos:

Se pueden utilizar las dosificaciones habituales, si bien se debe señalar que en voluntarios de edad superior a 75 años, la semivida de eliminación de tramadol aumentó tras la administración oral. Podría considerarse un ajuste de dosis o un incremento del intervalo de dosificación.

Trastornos renales/diálisis renal:

La eliminación de tramadol se puede prolongar. Se debe utilizar la dosificación inicial habitual. En pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min, el intervalo de dosificación se debe aumentar a 12 horas. No se recomienda el uso de tramadol en pacientes con una alteración grave de la función renal (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min).

Puesto que tramadol se elimina sólo muy lentamente por hemodiálisis o hemofiltración, normalmente no es necesaria una administración posterior a la diálisis para mantener la analgesia.

Alteraciones hepáticas:

La eliminación de tramadol se puede prolongar. Se debe utilizar la dosificación inicial habitual, pero en caso de alteración hepática grave, el intervalo de dosificación se debe aumentar a 12 horas y si fuese necesario, reducir la dosis. Tramadol no se recomienda en pacientes con alteración hepática grave.

Niños menores de 12 años:

No está recomendado.

El comprimido se dispersa rápidamente en la boca y luego se traga. Se toma un vaso de agua. Alternativamente, también se puede dispersar el comprimido en medio vaso de agua, se agita y se bebe inmediatamente.

4.3 Contraindicaciones

DOLODOL FLAS no se debe administrar a pacientes que hayan demostrado previamente hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

El producto no debe administrarse a pacientes que padezcan intoxicación aguda o sobredosis de alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o fármacos psicotrópicos.

Al igual que con otros analgésicos opioides, no se debe administrar a pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la monoamino-oxidasa ni dentro de las dos semanas siguientes a su interrupción. No debe administrarse en tratamiento concomitante con nalbufina, buprenorfina o pentazocina (ver sección 4.5).

Está contraindicado en pacientes que padezcan epilepsia incontrolada.

Tramadol no debe utilizarse durante la lactancia si es necesario un tratamiento prolongado, por ej. más de 2-3 días.

DOLODOL FLAS no está indicado para niños menores de 12 años.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias:

A dosis terapéuticas, DOLODOL FLAS tiene el potencial de provocar síndrome de abstinencia. Raramente se han comunicado casos de dependencia y abuso. Sin embargo, DOLODOL FLAS debe utilizarse solamente para períodos cortos y bajo supervisión médica estricta en pacientes con tendencia al abuso de drogas o dependencia.

A dosis terapéuticas, se han comunicado síndromes de abstinencia con una frecuencia de 1 por 8000 tratamientos. Los informes de dependencia y abuso han sido menos frecuentes. Debido a este potencial, se debe analizar regularmente la necesidad clínica de tratamiento analgésico continuado. En pacientes con

tendencia a abuso o dependencia de fármacos, el tratamiento debe ser de corta duración y bajo estricta supervisión médica.

DOLODOL FLAS no es adecuado como sustituto en pacientes dependientes de opioides. Aún siendo un agonista opioide, no es capaz de suprimir el síndrome de abstinencia de la morfina.

Durante el tratamiento, no se recomienda el consumo de alcohol ni el tratamiento concomitante con carbamacepina.

Precauciones:

DOLODOL FLAS se debe utilizar con precaución en pacientes con lesiones de cabeza, presión intracraneal elevada, alteraciones de las funciones hepática y renal, disminución del nivel de consciencia y en pacientes propensos a sufrir trastornos convulsivos o en estado de shock.

Se han comunicado convulsiones a dosis terapéuticas y el riesgo puede aumentar con dosis que superen el límite superior diario habitual. En pacientes con antecedentes de epilepsia o susceptibles a sufrir crisis, el tratamiento con tramadol se debe reservar a la existencia de razones apremiantes. El riesgo de convulsiones puede aumentar en pacientes tratados con tramadol y medicación simultánea capaz de reducir el umbral de convulsiones (ver sección 4.5).

A la dosis recomendada, DOLODOL FLAS es poco probable que produzca depresión respiratoria con relevancia clínica. Sin embargo, se debe tener especial precaución cuando se traten pacientes que padezcan depresión respiratoria, excesiva secreción bronquial y cuando están tomando fármacos depresores de SNC.

Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo que es una fuente de fenilalanina.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso concomitante con los siguientes fármacos está contraindicado:

Los pacientes tratados con inhibidores de la monoamino oxidasa dentro de los 14 días antes de la administración de un opioide de petidina, han experimentado interacciones peligrosas para la vida, que afectan al Sistema Nervioso Central, así como a los centros respiratorio y circulatorio (riesgo de Síndrome Serotoninérgico – ver más abajo). La posibilidad de que ocurran interacciones similares entre los inhibidores de la monoamino oxidasa (incluyendo los inhibidores selectivos MAO A y B y el linezolid) y tramadol no puede descartarse.

La combinación de agonistas / antagonistas mixtos (por ejemplo, buprenorfina, nalbufina, pentazocina) y tramadol no se recomienda porque es teóricamente posible que el efecto analgésico del agonista puro se atenúe bajo estas circunstancias y que pueda ocurrir un síndrome de abstinencia.

El uso concomitante con los siguientes fármacos, necesita tenerse en cuenta:

Se han notificado casos aislados de síndrome serotoninérgico con el uso terapéutico del tramadol en combinación con otros agentes serotoninérgicos, así como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs). Entre las señales de Síndrome Serotoninérgico podemos incluir: confusión, inquietud, agitación, fiebre, sudor, taquicardia, temblores, ataxia, hiperreflexia, mioclonos, diarrea y posibilidad de coma. La retirada del agente serotoninérgico produce una rápida mejora.

La administración simultánea de DOLODOL FLAS con otros medicamentos de acción central, (incluyendo otros derivados opioides, benzodiazepinas, barbitúricos, otros ansiolíticos, hipnóticos, antidepresivos sedantes, antihistamínicos sedantes, neurolépticos, fármacos antihipotensores de acción central, baclofen y alcohol) podrían potenciar los efectos de los depresores de acción central incluyendo depresión respiratoria.

La administración simultánea de carbamacepina disminuye marcadamente la concentración en suero de tramadol lo que puede ocasionar una disminución de la eficacia analgésica y una menor duración del efecto.

Tramadol puede incrementar el potencial de causar convulsiones de los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRSs), de los antidepresivos tricíclicos (ATCs), antipsicóticos y otros fármacos que disminuyen el umbral del ataque (por ejemplo bupropion y mefloquina) (ver sección 4.4 y 5.2).

Se han notificado casos aislados de interacción con anticoagulantes cumarínicos produciendo un incremento de INR y se debe tener precaución cuando se inicie un tratamiento con tramadol en pacientes con anticoagulantes.

El efecto analgésico de tramadol está en parte mediado por la inhibición de la recaptación de nor-epinefrina y el aumento de la liberación de serotonina (5-HT). En ciertos estudios se ha demostrado que la administración en pre y post-operatorio del antiemético antagonista 5-HT₃ ondansetron, aumenta los requerimientos de tramadol en pacientes con dolor post-operatorio.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

En humanos no hay suficientes datos para asegurar el efecto de malformación del tramadol cuando se administra durante el primer trimestre del embarazo. Estudios con animales no han revelado efectos teratogénicos, pero a dosis altas se ha detectado fetotoxicidad debido a la toxicidad materna (ver sección 5.3).

Tramadol atraviesa la placenta y por ello, como con otros analgésicos opioides, el uso crónico de tramadol durante el tercer trimestre podría inducir el síndrome de abstinencia en el recién nacido. Al final del embarazo, las dosis altas, incluso en tratamientos cortos, podrían inducir una depresión respiratoria en el recién nacido.

Debido a la insuficiente información disponible sobre seguridad de tramadol en la gestación humana, DOLODOL FLAS no se debe utilizar en mujeres gestantes.

Lactancia:

Tramadol y sus metabolitos se encuentran en pequeñas cantidades en la leche materna humana. El bebé podría ingerir un 0,1% de la dosis administrada a la madre. Una única administración de tramadol normalmente no requiere la interrupción de la lactancia. Si fuera necesario la administración repetida durante varios días, esto es, más de 2-3 días, la lactancia deberá ser interrumpida. DOLODOL FLAS no se debe administrar durante la lactancia si es necesario un tratamiento prolongado.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

DOLODOL FLAS puede causar somnolencia y este efecto puede ser potenciado por el alcohol y otros depresores del SNC. Los pacientes ambulatorios deben ser advertidos de no conducir ni utilizar maquinaria si están afectados.

4.8 Reacciones adversas

La tabla que se muestra a continuación, presenta las posibles reacciones adversas en el organismo, colocados por frecuencia.

El sistema de frecuencias utilizado para la evaluación de reacciones adversas es el siguiente: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a

<1/1.000); Muy raras (<1/10.000); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del Sistema Inmune	Rara	Reacciones alérgicas (por ejemplo, disfonía, broncoespasmo, sibilaciones, edema angioneurótico) y anafilaxis.
Trastornos metabólicos y nutricionales	Rara	Cambios en el apetito.
Trastornos psiquiátricos	Rara	Los efectos que hay a continuación, pueden variar en intensidad y naturaleza dependiendo de los individuos: <ul style="list-style-type: none"> - cambios de humor (entusiasmo, disforia) - cambios de actividad (incremento, supresión) - cambios en el conocimiento y la capacidad sensorial (conducta decisiva, trastornos en la percepción) - alucinaciones - confusión - trastornos en el sueño - ansiedad - pesadillas - dependencia
Trastornos del Sistema Nervioso	Muy frecuente	- Mareo
	Frecuente	- Dolor de cabeza - Somnolencia
	Rara	- Convulsiones epilépticas (ver secciones 4.4 y 4.5) - Parestesias - Temblores - Contracciones musculares involuntarias - Coordinación anormal
Trastornos oculares	Rara	Visión borrosa
Trastornos cardíacos	Poco frecuente	Alteración cardiovascular (por ejemplo, palpitaciones, taquicardia, hipotensión postural, colapso cardiovascular. Estos efectos suelen ocurrir especialmente en la administración intravenosa y en pacientes sometidos a estrés)
	Rara	Bradicardia, aumento de la presión sanguínea
Desordenes vasculares	Muy rara	- Ruboración
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy rara	Empeoramiento del asma, depresión respiratoria (ver secciones 4.4 y 4.5)
Desordenes gastrointestinales	Muy frecuente	- Nauseas, - vómitos

	Frecuente	- sequedad de boca - estreñimiento
	Poco frecuentes	- arcadas, irritación gastrointestinal (sensación de presión en el estómago, hinchado) - diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy rara	Aumento del nivel de encimas hepáticas (se han notificado muy pocos casos aislados)
Trastornos en la piel y el tejido subcutáneo	Frecuente	- Sudoración
	Poco frecuente	- reacciones dérmicas (por ejemplo, prurito, sarpullido, urticaria)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Rara	- Debilidad motora
Desordenes renales y del aparato urinario	Rara	Trastornos en la micción (se dificulta el paso de la orina y hay retención urinaria)
Trastornos generales	Frecuentes	Fatiga

La administración prolongada de DOLODOL FLAS puede producir dependencia (ver sección 4.4.). Los síntomas de las reacciones de la retirada del fármaco, similares a las que ocurren durante la retirada de opioides, que pueden aparecer son: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblores y síntomas gastrointestinales.

4.9 Sobredosis

Los síntomas de sobredosificación son típicos de otros analgésicos opioides e incluyen miosis, vómitos, hipotensión, colapso cardiovascular, sedación y coma, ataques epilépticos y depresión respiratoria. También se puede producir fallo respiratorio.

Se deben instaurar medidas de apoyo tales como mantener las vías aéreas despejadas y conservar la función cardiovascular; se debe usar naloxona para revertir la depresión respiratoria; los ataques se pueden controlar con diazepam. La administración de naloxona puede incrementar el riesgo de ataques epilépticos. En pacientes con ataques se debe considerar el empleo de benzodiazepinas (intravenosamente).

La hemodiálisis o hemofiltración eliminan cantidades mínimas de tramadol del suero. Por lo tanto, el tratamiento de la intoxicación aguda con DOLODOL FLAS mediante hemodiálisis o hemofiltración solamente, no es adecuado para la detoxificación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Analgésico, otros opioides.
Código ATC: N02AX02

Tramadol es un analgésico de acción central. Es un agonista no selectivo puro en los receptores de opioides mu, delta y kappa, con una mayor afinidad por el receptor mu. Otros mecanismos que pueden contribuir a

su efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina y la potenciación de la liberación de serotonina.

Tramadol posee propiedades antitusivas. A diferencia de la morfina, tramadol no produce depresión respiratoria en un amplio intervalo de dosificación. Los efectos de tramadol en el sistema cardiovascular son comparativamente pequeños frente a los de la morfina. La potencia del tramadol es de 1/10 frente a 1/6 de la morfina.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras su administración oral, tramadol se absorbe prácticamente por completo. La biodisponibilidad media absoluta es de aproximadamente 70% tras una dosis única y aumenta a aproximadamente 90% en estado estacionario.

Tras la administración de una dosis oral única de 100 mg de tramadol a voluntarios jóvenes sanos, se detectaron concentraciones en plasma en el plazo de aproximadamente 15-45 minutos, con una C_{\max} media de 280 a 308 ng/ml y un T_{\max} de 1,6 a 2 horas.

En un estudio específico, en el cual se comparaban los comprimidos bucodispersables frente a las cápsulas de liberación inmediata, la administración de una dosis única de 50 mg de tramadol en voluntarios sanos produjo un valor medio de área bajo la curva (AUC) de 1102 ± 357 ng.h/ml, un valor medio de C_{\max} 141 ± 39 ng/ml y un valor medio T_{\max} 1.5 horas. Los respectivos valores para el producto de referencia fueron de (AUC) de 1008 ± 285 ng.h/ml, un valor medio de C_{\max} 139 ± 37 ng/ml y un valor medio T_{\max} 1.5 horas. El 90% de los intervalos de confianza fueron de 94-110% para la C_{\max} y de 104-112% para el AUC.

Distribución

La unión a proteínas del plasma de tramadol es de aproximadamente 20%. Esta unión es independiente de la concentración plasmática del medicamento dentro del rango terapéutico.

El tramadol atraviesa tanto la barrera hematoencefálica como la placenta. Tramadol y su metabolito O-desmetiltramadol se detectan en pequeñas cantidades (0.1% y 0.02% de las dosis administradas, respectivamente) en la leche materna.

Tramadol posee una alta afinidad por los tejidos, con un volumen de distribución aparente de 3 a 4 l/kg.

Metabolismo

Tramadol es metabolizado por la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450. Sufre biotransformación en una serie de metabolitos, principalmente por N- y O-demetilación. O-desmetil tramadol parece ser el metabolito farmacológicamente más activo, mostrando actividad analgésica en roedores. Es de 2 a 4 veces más activo que el tramadol.

Dado que el ser humano excreta un porcentaje más alto de tramadol inalterado que los animales, se cree que es probable que la contribución de este metabolito a la actividad analgésica sea inferior en el ser humano que en animales. En el hombre, la concentración plasmática de este metabolito es de aproximadamente 25% de la de tramadol inalterado.

La inhibición de una o ambas isoenzimas, CYP3A4 y CYP2D6 del citocromo P450 implicadas en el metabolismo del tramadol, puede afectar a la concentración plasmática de tramadol o de su metabolito activo. Las consecuencias clínicas son desconocidas.

Eliminación

Para tramadol, la semivida de la fase de eliminación ($t_{1/2\beta}$) fue de $6,0 \pm 1,5$ horas en voluntarios jóvenes. Para el O-desmetiltramadol, $t_{1/2\beta}$ (en 6 voluntarios sanos) fue de 7.9 horas (intervalo de 5.4 – 9.6 horas).

Al administrar tramadol marcado con C^{14} al ser humano, aproximadamente un 90% se excretó por vía renal, apareciendo el 10% restante en las heces.

La farmacocinética de tramadol muestra escasa dependencia con la edad en voluntarios de hasta 75 años de edad. En voluntarios mayores de 75 años, $t_{1/2\beta}$ fue de 7.0 ± 1.6 horas con la administración oral.

Puesto que tramadol se elimina tanto por vía metabólica como renal, la semivida terminal $t_{1/2\beta}$ puede estar prolongada en los casos de función hepática o renal alterada. Sin embargo, el incremento del valor de $t_{1/2\beta}$ es relativamente bajo si al menos uno de estos órganos funciona normalmente. En pacientes con cirrosis hepática, la $t_{1/2\beta}$ media de tramadol fue de $13,3 \pm 4,9$ horas; en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina ≤ 5 ml/min) fue de $11,0 \pm 3,2$ horas.

Farmacocinética/Farmacodinámica (PK/PD)

Tramadol posee un perfil farmacocinético lineal dentro del intervalo de dosis terapéutico.

La relación PK/PD es dosis-dependiente, pero varía en un amplio rango. Generalmente a concentraciones entre 100 y 300 ng/ml es eficaz.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad de dosis única y repetida (roedores y perros), se requiere una exposición a tramadol 10 veces superior a la esperada en el hombre antes de que aparezca toxicidad (hepatotoxicidad). Los síntomas de toxicidad son típicos de los opioides e incluyen inquietud, ataxia, vómitos, temblores, disnea y convulsiones.

La exposición a tramadol ($>$ a la esperada en el hombre), en estudios de toxicidad durante toda la vida en roedores, no puso de manifiesto ninguna prueba de riesgo de carcinogenia y los ensayos mutagénicos, tanto *in vitro* como *in vivo*, fueron negativos.

No se han observado efectos teratogénicos en los ensayos realizados en animales (ratas y conejos: la dosis de tramadol administrada fue más de 7 veces superior a la administrada en humanos). Los efectos de toxicidad en el embrión (retraso en la osificación) fueron mínimos. No se detectó ningún efecto en el desarrollo de la descendencia en los ensayos realizados.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Etilcelulosa
Copovidona
Dióxido de silicio
Manitol (E421)
Crospovidona
Aspartamo (E951)
Aroma de menta
Estearato magnesico.

6.2 Incompatibilidades

No se conocen.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en su envase original

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Comprimidos en blísters formados por dos capas:

- un complejo de poliamida/aluminio/poli(cloruro de vinilo)
- una capa de aluminio.

Cajas de 20 y 60 comprimidos.

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No hay requisitos especiales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CANTABRIA PHARMA S.L.

C/Ribera del Loira, 46. 28042 Madrid

28042 Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

DOLODOL FLAS 50 mg comprimidos bucodispersables, N° Reg. 66.480

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

23 de Noviembre de 2004

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2010