



DOLOROL FORTE

LEA CUIDADOSAMENTE LAS SIGUIENTES INSTRUCCIONES ANTES DE TOMAR ESTE MEDICAMENTO

Asociación analgésica de corta duración para aliviar el dolor agudo.
Analgésico opioide con propiedades serotoninérgicas y noradrenérgicas que sinergizan la acción analgésica.

PRESENTACIONES

Tabletas recubiertas:

Dolorol Forte (paracetamol 325 mg + tramadol clorhidrato 37.5 mg), caja x 10.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

FORMA FARMACÉUTICA: Tabletas recubiertas.

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta recubierta contiene:

Paracetamol (acetaminofén)	325 mg
Tramadol clorhidrato	37.5 mg

Excipientes:

Almidón de maíz pregelatinizado, povidona, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, talco, almidón glicolato de sodio, lactosa monohidrato, hipromelosa 2910, agua purificada.

Recubrimiento: Opadry White Oy-S 7322, óxido de hierro amarillo, alcohol potable.

FARMACODINAMIA

Asociación analgésica para aliviar el dolor agudo:

• PARACETAMOL:

Analgésico: inhibe la síntesis de prostaglandinas en el SNC y bloquea la generación del impulso doloroso periférico.

• TRAMADOL:

Analgésico opioide-serotoninérgico:

-Agonista de los receptores opioides μ , δ y κ (mu, delta y kappa), con mayor afinidad por los receptores μ [mu].

-Tiene propiedades noradrenérgicas y serotoninérgicas que amplifican la acción analgésica, porque inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina, y amplifica la liberación de serotonina.

FARMACOCINÉTICA

• PARACETAMOL:

-**Absorción:** rápida y casi completa en el tracto gastrointestinal; puede disminuir cuando se lo ingiere junto con alimentos hidrocarbonados.

-**Ligadura a proteínas plasmáticas:** insignificante a concentraciones terapéuticas, pero aumenta con los incrementos de las dosis.

-**Distribución:** en casi todos los tejidos corporales. Atraviesa la placenta y también se lo encuentra en la leche materna.

-**Tiempo de concentración plasmática máxima (Tmáx):** 0.5 a 2 horas.

-**Concentración plasmática máxima (Cmáx):** 5 a 20 mcg / ml (33.1 a 132.4 micromoles / litro), con dosis de hasta 650 mg.

-**Vida media (t½):** 1 a 4 horas, que no cambia en insuficiencia renal pero puede prolongarse en caso de sobredosis aguda, en algunos tipos de hepatopatía, en las personas de edad avanzada y en los neonatos. La vida media se puede acortar de alguna manera en los niños.

-**Biotransformación:** 90 a 95% de una dosis se metaboliza en el hígado, primariamente por conjugación con ácido glucurónico, ácido sulfúrico y cisteína. Menos de 5% se excreta sin conjugarse. Un metabolito intermedio (N-acetil-p-benzoquinonimina) es usualmente producido en muy pequeñas cantidades mediante las isoenzimas P450 (principalmente CYP2E1 y CYP3A4) en el hígado y en el riñón; y es detoxificado por conjugación con glutatión, aunque puede acumularse cuando se administra sobredosis de acetaminofeno y causar daño tisular (hepatotóxico y posiblemente nefrotóxico).

-**Eliminación: renal:** metabolitos, principalmente conjugados; 3% de la dosis puede excretarse inalterada. **Diálisis: hemodiálisis:** 120 mg / minuto (del fármaco no metabolizado); también los metabolitos se eliminan rápidamente; **hemoperfusión:** 200 ml / minuto; **diálisis peritoneal:** menos de 10 ml / minuto.

• TRAMADOL:

-**Absorción:** rápida y casi completa, pero sujeta a algún grado de metabolismo de 1er. paso.

-**Biodisponibilidad:** 70 a 75%. La cantidad absorbida y la duración de la absorción no se afecta significativamente con los alimentos.

-**Ligadura a las proteínas plasmáticas:** 20%.

-**Distribución:** extensa; atraviesa la placenta y aparecen pequeñas cantidades en la leche materna.

-**Tiempo de concentración plasmática máxima (Tmáx): tramadol:** con una dosis de 100 mg: 2 horas; **metabolito O-desmetiltramadol (M1):** 3 horas.

-**Tiempo de concentración plasmática en estado estable:** después de administrar 100 mg 4 veces/día: aproximadamente 2 días.

-**Concentración plasmática máxima (Cmáx):** con una dosis única de 100 mg: **tramadol:** 308 ± 78 nanogramos / ml; **metabolito O-desmetiltramadol (M1):** 55 ± 20 nanogramos / ml.

-**Vida media de eliminación (t½): tramadol:** 6.3 horas (aumenta a 7 horas con dosis múltiples —aunque no tiene significación clínica— y en personas mayores de 75 años —clínicamente significativa—). **Metabolito O-desmetiltramadol (M1):** 7.4 horas.

-**Biotransformación:** el tramadol se metaboliza en el hígado por N- y O-desmetilación mediante el citocromo P450 CYP3A4 y CYP2D6, y glucuronización o sulfatación. El **O-desmetiltramadol (M1)** es un metabolito activo.

-**Eliminación: renal:** 30% del tramadol se elimina inalterado; 60% como metabolitos. La tasa de aclaramiento es ligeramente mayor en las mujeres que en los hombres.

INDICACIONES

Dolor agudo moderado a severo: tratamientos cortos (5 días o menos).

CONTRAINDICACIONES

• Paracetamol:

- Hepatopatía.
- Insuficiencia renal severa.
- Alcoholismo.
- Hipersensibilidad al paracetamol (acetaminofén).

• Tramadol:

- No administrarlo en pacientes con tendencia al suicidio o propensos a la adicción.
- No conducir vehículos ni manejar maquinaria peligrosa o de precisión.
- Menores de 14 años.
- Gestación y lactancia.
- Epilepsia.
- Insuficiencia renal severa.
- Hipersensibilidad al tramadol.

PRECAUCIONES

• Paracetamol:

- En daño de la función renal o hepática.
- En pacientes dependientes del alcohol etílico.

• Tramadol:

- En los consumidores de depresores del SNC, disturbios emocionales, depresión.
- Epilepsia.
- Disfunción renal o hepática.
- Hipertrofia prostática, estrechamiento uretral.
- Asma bronquial.
- EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica).
- Hipotiroidismo.
- No administrar junto con IMAO (inhibidores de la monoaminoxidasa) o dentro de los 14 días posteriores a su discontinuación.

GESTACIÓN

Tramadol: no se recomienda usarlo durante la gestación porque atraviesa la placenta.

LACTANCIA

Tramadol:

- No se recomienda usar tramadol durante la lactancia porque se distribuye en la leche materna. Se conoce que luego de una inyección intravenosa de tramadol 100 mg, la distribución acumulativa en la leche materna dentro de 16 horas postdosis es de 100 mcg (microgramos) de tramadol (0.1% de la dosis materna) y 27 mcg (microgramos) de M1 (metabolito O-desmetil-tramadol).
- No se recomienda usar tramadol como medicación obstétrica preoperatoria o en analgesia postparto en las madres que están dando de lactar porque no hay estudios de seguridad en neonatos e infantes.

REACCIONES ADVERSAS

•PARACETAMOL:

Es usualmente inocuo; muy rara vez se ha reportado alguna reacción adversa a dosis terapéuticas; v.gr.: erupción cutánea o alérgica, leve incremento de las enzimas hepáticas, hematológicas (trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis).

•TRAMADOL:

- Sus reacciones adversas son las de los analgésicos opioides en general. El tramadol puede producir menos efectos adversos opioides típicos; v.gr.: depresión respiratoria y constipación. Aunque puede ocasionar hipotensión y a veces causa hipertensión.
- Las primeras dosis pueden producir emesis.
- Incidencia más frecuente:** abdominalgia o gastralgia, anorexia, constipación, diarrea, náusea, vómito; astenia, estimulación del SNC, insomnio, mareo o vértigo, sequedad de la boca, cefalalgia, prurito, exantema, sudoración.
- Incidencia poco frecuente o rara:** alteraciones de la marcha (cambios al caminar y balance); reacciones alérgicas, urticaria, vesículas; visión borrosa, disfunción cognitiva, alucinaciones, parestesia, convulsiones; disnea; hipotensión ortostática, síncope, taquicardia; tremor, frecuencia urinaria. Confusión, depresión; flatulencia; malestar, síntomas menstruales (oleadas de calor), alteraciones del sueño (insomnio de conciliación), vasodilatación (calor o rubor cutáneo).

SOBREDOSIS

- Paracetamol:** puede causar daño hepático severo y, a veces, necrosis tubular renal; por tanto, es fundamental instaurar pronto el tratamiento con N-acetilcisteína o metionina.
- Tramadol:** acudir inmediatamente a la unidad de salud más cercana. En el manejo de la sobredosis, el médico debe considerar, entre los medicamentos útiles: diazepam y naloxona.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

•PARACETAMOL:

- Colestiramina (resina de intercambio iónico):** disminuye la absorción del paracetamol si se lo administra dentro de 1 hora de haber tomado el paracetamol.
- Fármacos potencialmente hepatotóxicos:** pueden aumentar el riesgo de toxicidad del paracetamol.
- Metoclopramida y domperidona:** pueden acelerar la absorción del paracetamol.
- El uso crónico de acetaminofén puede traer consecuencias desfavorables, especialmente cuando interactúa con otros fármacos; v.gr.: anticoagulantes orales (cumarinas: warfarina), diuréticos de asa (furosemida, bumetanida), isoniazida, lamotrigina, propranolol.

•TRAMADOL:

- Antagonistas serotoninérgicos del receptor 5-HT3:** ondansetrón reduce el efecto analgésico postoperatorio del tramadol.
- Depresores del SNC:** magnifican el efecto del tramadol.
- Fármacos que aumentan la neurotransmisión monoaminérgica (anfetaminas, antidepresivos, inhibidores de la recaptación de serotonina, litio, selegilina e inhibidores de la monoaminoxidasa, triptanos):** incrementan el riesgo de síndrome serotoninérgico [agitación, taquicardia, tremor, hiperreflexia].
- Fármacos que disminuyen el umbral convulsivo:** antidepresivos, bupropión, estimulantes del sistema nervioso central (metilfenidato), inhibidores de la MAO, inhibidores de la recaptación de serotonina, teofilina.
- Inductores enzimáticos del metabolismo hepático:** disminuyen el efecto analgésico del tramadol porque disminuyen su concentración sérica.
- Inhibidores enzimáticos del citocromo P450 CYP2D6 y CYP3A4:** aumentan las concentraciones de tramadol y disminuyen las concentraciones de sus metabolitos activos; en consecuencia, aumenta el riesgo de convulsiones y de síndrome serotoninérgico.
- Metformina y sulfonilureas:** riesgo de acidosis láctica.

POSOLOGÍA

Adultos:

•Analgésia:

Tomar 2 tabletas (paracetamol 650 mg + tramadol 75 mg) cada 4 a 6 horas, según la necesidad, durante un lapso de hasta 5 días. En insuficiencia renal (aclaramiento de la creatinina < 30 ml / minuto), ampliar el intervalo posológico no exceder de 2 tabletas cada 12 horas.

•Dosis máxima:

-8 tabletas diarias.

-**En insuficiencia renal:** 4 tabletas diarias (en pacientes con aclaramiento de la creatinina < 30 ml / minuto) hasta 5 días.

ADVERTENCIAS

Producto de uso delicado. Administrar por estricta prescripción y vigilancia médica. Cumplir estrictamente las indicaciones de su médico. Durante su administración evite realizar trabajos que impliquen coordinación y estado de alerta mental como manejo de vehículos u otro tipo de maquinaria peligrosa o de precisión. No consumir bebidas alcohólicas ni productos sedantes durante el tratamiento. Mantener fuera del alcance de los niños.

CUIDADOS DE ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura no mayor de 30 °C.

VENTA

Bajo receta médica.

FABRICADO POR

PROPHAR S.A.

Dirección: Av. General Rumiñahui s/n, sector Inchalillo (frente a la gasolinera El Viejo Roble), Sangolquí, Pichincha, Ecuador.

Para: PROSIRIOS S.A. Dirección: Lizardo García E10-80 y Av. 12 de Octubre. Edificio Alto Aragón, oficina 8A. Quito, Ecuador.

