



Industria Argentina

CALMADOR PLUS TRAMADOL CLORHIDRATO 37,5 mg PARACETAMOL 325 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA:

Tramadol clorhidrato 37,5 mg, Paracetamol 325 mg.

Excipientes: Almidón pregelatinizado, Povidona, Ácido esteárico, Celulosa microcristalina, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Croscarmelosa sódica, c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

CALMADOR PLUS es una asociación que contiene dos analgésicos: Tramadol analgésico sintético opiode que actúa a nivel central- y Paracetamol analgésico y antipirético no salicílico, por lo cual CALMADOR PLUS ejerce acciones analgésicas potenciadas y antipirética.

INDICACIONES:

CALMADOR PLUS esta indicado para el tratamiento de corto plazo del dolor agudo que puede estar acompañado de fiebre.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Tramadol es un analgésico opiode sintético que actúa a nivel central. A pesar de que su modo de acción no está dilucidado totalmente, a partir de estudios en animales, hay al menos dos mecanismos complementarios que parecen aplicables: unión del metabolito principal y metabolito M1 a los receptores μ-opioides y una débil inhibición de la captación de norepinefrina y serotonina.

En modelos animales el M1 posee una potencia hasta 6 veces mayor que tramadol en la producción de analgesia y 200 veces más potente en la unión μ-opioides. La relativa contribución tanto de tramadol como del M1 a la analgesia humana depende de las concentraciones plasmáticas de cada compuesto.

Se ha demostrado que tramadol inhibe la captación de norepinefrina y serotonina in vitro, al igual que otros analgésicos opioides. Estos mecanismos pueden contribuir independientemente al perfil analgésico general de tramadol.

Paracetamol es un analgésico no opiáceo, no salicílico.

Paracetamol puede actuar predominantemente al inhibir la síntesis de prostaglandinas en el sistema nervioso central (SNC) y en menor grado, a través de una acción periférica al bloquear la generación dolor-impulso.

Asimismo, su acción periférica puede deberse a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas o a la inhibición de la síntesis o acciones de otras sustancias que sensibilizan los receptores del dolor hacia una estimulación mecánica o química.

En cuanto a su acción antipirética paracetamol probablemente actuaría a nivel central sobre el centro termorregulador del hipotálamo para producir vasodilatación periférica, provocando con el aumento del flujo sanguíneo a través de la piel, sudor y pérdida de calor. La acción central probablemente supone la síntesis de prostaglandinas en el hipotálamo.

FARMACOCINÉTICA:

Tramadol es bien absorbido luego de su administración oral, con una biodisponibilidad absoluta del 75%. El pico plasmático se alcanza en 2 a 3 horas.

Su unión a proteínas plasmáticas es del 20%.

Se metaboliza en forma extensa por desmetilación y su principal metabolito en el MI (metiltramadol) el cual es farmacológicamente activo y utiliza el sistema enzimático del citocromo P450 a través de su isoenzima CYP2D6 por ello tramadol está sujeto a inducción o inhibición metabólica, de lo que depende su acción terapéutica.

La vida media plasmática es de 6,3 y 7,4 horas para tramadol y su metabolito MI respectivamente.

La concentración plasmática estable se alcanza dentro de los 2 días de tratamiento

con una dosis diaria habitual. Aproximadamente el 30% se elimina en la orina sin cambios y el 60% como metabolitos activos. El resto se elimina como metabolitos no detectables.

Paracetamol se absorbe con rapidez y casi por completo en el tracto gastrointestinal. La concentración plasmática alcanza un máximo en 30 a 60 minutos y la vida media es de alrededor de dos horas después de dosis terapéuticas. La unión a proteínas plasmáticas es variable. El metabolismo se produce por biotransformación hepática a través de la conjugación con ácido glucurónico (60%), con ácido sulfúrico (35%) o glutatión para formar cisteína y ácido mercaptopurínico conjugados. Paracetamol se elimina principalmente como glucuronados y sulfato conjugados. Menos del 9% se elimina sin cambios.

No se describen modificaciones de las concentraciones plasmáticas pico de paracetamol coadministrado con tramadol.

Asimismo, no se describen cambios en la concentración plasmática pico o del grado de absorción de tramadol y paracetamol administrados en la asociación.

Farmacocinética en Poblaciones especiales

No se describen datos farmacocinéticos de la asociación en pacientes con disfunción renal. Según estudios realizados con tramadol en insuficiencia renal (clearance inferior a 30 ml/min) la excreción de tramadol y de su metabolito está reducida, por lo cual se recomienda ajustar la posología. La cantidad total de tramadol y de su metabolito activo que se elimina mediante diálisis durante un período de 4 horas es de aproximadamente 7% de la dosis administrada de tramadol.

Disfunción hepática

Debido a que tramadol y paracetamol son metabolizados por el hígado, no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes ancianos

Datos farmacocinéticos publicados de una población de pacientes entre 65 y 75 años y mayores no informan acerca de cambios significativos en la farmacocinética de tramadol o paracetamol en pacientes ancianos con función renal y hepática normal.

Pediatría

No se describen estudios farmacocinéticos de la asociación en pacientes menores de 16 años.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Adultos y niños mayores de 16 años.

La posología debe ser ajustada según criterio médico, de acuerdo a la severidad del dolor. Las dosis terapéuticas usuales son las siguientes:

Dos comprimidos juntos cada 4 a 6 horas como fuere necesario para aliviar el dolor. Dosis máxima: 8 comprimidos por día.

En pacientes con clearance de creatinina inferior a 30 ml/min, se recomienda ampliar el intervalo de administración, sin exceder 2 comprimidos cada 12 horas.

En pacientes ancianos la dosis debe ser seleccionada individualmente debido a un mayor potencial de sensibilidad a efectos adversos.

CONTRAINDICACIONES:

CALMADOR PLUS no debe ser administrado en las siguientes situaciones:

- En todas aquellas en las que los opioides están contraindicados, intoxicación aguda por alcohol, conjuntamente con otros analgésicos de acción central, hipnóticos, psicotrópicos u otras drogas con acción sobre el sistema nervioso central.

- Embarazo y lactancia.

- Hipersensibilidad comprobada a tramadol, paracetamol o cualquier otro componente del producto u opioides.

- En casos de abuso o dependencia de drogas; en pacientes con antecedentes de alcoholismo.

ADVERTENCIAS:

Se debe usar con precaución en casos de abdomen agudo ya que el tramadol puede enmascarar el diagnóstico.

En pacientes con cirrosis hepática, se deberá disminuir la posología.

Tramadol provoca cambios pupilares (miosis) que pueden ocultar la presencia de cuadros de hipertensión endocraneana en casos de tratamiento de cráneo o enfermedades que cursen con aumento de presión endocraneana.

Puede disminuir la función respiratoria en pacientes con riesgo de depresión respiratoria o con la administración conjunta de medicación anestésica o alcohol. Los efectos

depresores respiratorios incluyen retención de dióxido de carbono y aumento secundario de la presión del líquido cefalorraquídeo.

Tramadol puede provocar reacciones anafilactoides serias, ocasionalmente fatales en pacientes tratados con tramadol. Por lo tanto no se aconseja en pacientes con reacciones alérgicas a codeína u otros opioides. Otras reacciones alérgicas informadas incluyen: prurito, urticaria, angioedema, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson.

Riesgo de convulsiones:

Se han informado convulsiones en pacientes que reciben tramadol dentro de la escala de dosificación recomendada. El riesgo de convulsiones aumenta con dosis de tramadol superiores a la dosis recomendada. El uso concomitante de tramadol aumenta el riesgo de convulsiones en pacientes que reciben los siguientes medicamentos:

- Inhibidores de la recaptación de serotonina (antidepresivos SSRI o anorexígenos)
- Antidepresivos tricíclicos (TCA) y otros compuestos tricíclicos (ciclobenzaprina, prometazina, etc),
- Otros opioides
- Inhibidores MAO
- Neurolépticos

- Otras drogas que reducen el umbral convulsivo. El riesgo de convulsiones puede asimismo aumentar en pacientes con epilepsia, pacientes con antecedentes de convulsiones, o con riesgo reconocido de convulsiones (a saber traumatismos de cabeza, trastornos metabólicos, abstinencia de alcohol y de droga, infecciones del SNC). En la sobredosis por tramadol, la administración de naloxona puede aumentar el riesgo de convulsiones.

Uso en Pacientes Ambulatorios

Tramadol puede deteriorar la capacidad mental o física requerida para llevar a cabo tareas potencialmente peligrosas a saber: conducción de vehículos u operación de máquinas. Por consiguiente, se deberá informar adecuadamente al paciente acerca de este riesgo.

Uso con Inhibidores MAO

Inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina

Utilizar con mucho cuidado en pacientes que reciben inhibidores de la monoaminoxidasa. Los estudios en animales han demostrado un aumento de muertes con la administración combinada de inhibidores de la MAO y tramadol. El uso concomitante de tramadol con inhibidores MAO y ISRS aumenta el riesgo de efectos adversos, incluyendo convulsiones y síndrome serotoninico.

Uso con productos que contienen paracetamol.

Debido al potencial de hepatotoxicidad de paracetamol a altas dosis no se de deberá utilizar CALMADOR PLUS concomitante con otros productos que contengan la misma droga.

Discontinúación – Síndrome de Abstinencia

Se pueden manifestar síntomas de abstinencia si se discontinua el tratamiento en forma abrupta. Estos síntomas pueden incluir: ansiedad, sudoración, insomnio, rigidez, dolor, náuseas, temblor, diarrea, síntomas del tracto respiratorio superior, piloerección y ocasionalmente alucinaciones. Estos síntomas pueden ser aliviados con terapia opioides y al reducir luego en forma gradual la medicación.

Dependencia física y Abuso

Tramadol puede inducir dependencia psíquica y física de tipo morfínica (μ-opioides).

Tramadol no debe utilizarse en pacientes opiode-dependientes. Se ha demostrado que tramadol reinicia la dependencia física en algunos pacientes que previamente fueron opiode-dependientes. Sin embargo, la dependencia y abuso no están limitados a pacientes con antecedentes de dependencia a opioides.

PRECAUCIONES:

Generales

No exceder la dosis recomendada.

No coadministrar CALMADOR PLUS con productos que contengan tramadol o paracetamol, incluidos los productos de venta libre.

Durante el tratamiento con CALMADOR PLUS no deben consumirse bebidas alcohólicas.

Uso en pediatría

No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia del producto en niños.

Uso en ancianos

Se debe seleccionar cuidadosamente la dosis para pacientes mayores de edad, considerando la frecuencia de disfunción hepática, renal o cardíaca; enfermedades concomitantes y tratamientos asociados.

Afecciones abdominales agudas:

La administración de CALMADOR PLUS puede complicar la evaluación clínica en pacientes con afecciones abdominales agudas.

El paciente debe comprender bien cuál es la dosis individual, el límite de la dosis de 24 horas y el intervalo de tiempo entre las dosis, ya que no cumplir estas recomendaciones puede provocar depresión respiratoria, convulsiones, toxicidad hepática y muerte.

La paciente en edad fértil debe informar al médico si está embarazada o está tratando de quedar embarazada por las contraindicaciones del producto durante el embarazo. CALMADOR PLUS debe ser utilizado con precaución cuando se toman tranquilizantes, hipnóticos, y otros analgésicos opiáceos (ver embarazo, trabajo de parto y alumbramiento).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Estudios in vitro, informan que existe una posibilidad baja en cuanto a que tramadol puede inhibir el metabolismo de otras drogas mediado por CYP3A4 cuando se lo administra concomitantemente a dosis terapéuticas.

Las interacciones a tener en cuenta son:

Alcohol y anestésicos: potencian los efectos depresores del tramadol.

Medicamentos depresores del sistema nervioso central (antidepresivos tricíclicos, analgésicos de acción central, hipnóticos, sedantes, tranquilizantes) porque aumentan los efectos neurosedantes.

Carbamazepina: aumenta los requerimientos de tramadol ya que por inducción enzimática aumenta el metabolismo de tramadol y puede aumentar también el riesgo de convulsiones. Su asociación no está aconsejada.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO): El uso conjunto favorece la presentación de convulsiones y síndrome serotoninico.

Quinidina: su uso concomitante aumenta los niveles de tramadol y disminuye las de MI. **Inhibidores del citocromo CYP2D6** tales como paroxetina, fluoxetina y amitriptilina inhiben el metabolismo del tramadol.

La cimetidina no altera la farmacocinética del tramadol.

El uso concomitante con digoxina puede provocar rara vez intoxicación por digoxina. Con warfarina o compuestos similares puede provocar aumento del tiempo de protrombina.

Carcinogénesis, mutagénesis, daños en la fertilidad:

No se ha descrito hasta el momento evidencia de mutagénesis o daño en la fertilidad con el uso de tramadol en humanos.

Embarazo – Efectos teratogénicos:

No se describen efectos teratogénicos relacionados con la asociación en pruebas con animales (ratas) tratados por vía oral. Sin embargo, Tramadol ha demostrado ser embriotóxico y fetotóxico en ratones, ratas y conejos en dosis 3 a 15 veces superiores a las dosis máximas en humanos pero no fue teratogénica en dosis equivalentes. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas por lo tanto su uso en este periodo evaluará la relación riesgo-beneficio.

Se han informado convulsiones neonatales, síndrome de abstinencia neonatal y muerte fetal en hijos de madres que utilizaron en forma crónica clorhidrato de tramadol durante el embarazo.

No se recomienda su uso como medicación obstétrica prequirúrgica dado que se ha demostrado que tramadol atraviesa la barrera placentaria.

Lactancia:

Tramadol se excreta con la leche materna. Por ello, no se recomienda como medicación obstétrica prequirúrgica o como analgesia postparto en mujeres que amamantan debido a que no se ha estudiado la seguridad en niños ni en recién nacidos.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas descriptas para la asociación tramadol-paracetamol fueron:

- *Generales:* rara vez: astenia, fatiga, sofocos: dolor torácico, rigidez, síndrome de abstinencia.

- *Sistema nervioso central y periférico:* ocasionales: mareos. Rara vez cefalea, temblor: ataxia, convulsiones, hipertonia, migraña, contracciones musculares involuntarias, parestesia, estupor, vértigo.

- *Sistema gastrointestinal:* ocasionales: dolor abdominal, constipación, diarrea, dispepsia flatulencia, sequedad bucal, náuseas, vómitos; raros: disfagia, melena, edema de lengua.

- *Trastornos psiquiátricos: ocasionales:* anorexia, ansiedad, confusión, euforia, insomnio, nerviosismo, somnolencia; raros: amnesia, depresión, abuso de drogas, inestabilidad emocional, alucinaciones, paroniria, despersonalización.

- *Piel y faneras:* ocasionales: prurito, aumento de la sudoración; Rara vez rash.

- Trastornos de los órganos de los sentidos: raros: tinnitus, visión anormal.

- *Trastornos cardiovasculares:* raros: hipertensión, hipotensión, arritmia, palpitaciones, taquicardia.

- *Sistema hepático y biliar:* raros: disfunción hepática.

- *Trastornos metabólicos y nutricionales:* raros: pérdida de peso.

- *Sistema urinario: ocasionales:* trastornos prostáticos; raros: albuminuria, trastornos de la micción, oliguria, retención urinaria.

- *Aparato respiratorio:* rara vez disnea.

- *Hematológicos:* rara vez anemia.

Otros efectos informados anteriormente con el uso de tramadol y para los cuales no se ha determinado una asociación causal son: vasodilatación, hipotensión ortostática, isquemia miocárdica, edema pulmonar, reacciones alérgicas (incluyendo anafilaxis y urticaria, síndrome Stevens-Johnson) disfunción cognitiva, dificultad en la concentración, depresión, tendencias suicidas, insuficiencia hepática por hepatitis y hemorragia gastrointestinal.

Otros efectos adversos clínicamente significativos informados anteriormente para paracetamol son: reacciones alérgicas (rash cutáneo primario) o informes de hipersensibilidad secundaria a paracetamol son ocasionales y generalmente controlados al suspender la droga y cuando fuere necesario, se deberá implementar el tratamiento sintomático.

Abuso de droga y dependencia

Tramadol puede inducir dependencia psíquica y física por actuar sobre receptores opioides. Estos efectos son más leves que los producidos por los agonistas opiáceos y ocurren generalmente si la administración es prolongada (más de 3 semanas). Al suspender la medicación se pueden presentar signos y síntomas de abstinencia si se interrumpe bruscamente la medicación, que pueden requerir atención médica, tales como: ansiedad, diarrea, taquicardia, goteo nasal, hipertensión, diaforesis, pérdida de apetito, irritabilidad, trastornos del sueño.

SOBREDOSIFICACIÓN

CALMADOR PLUS asocia dos analgésicos y, por ello, los síntomas y signos de la sobredosis puede incluir los signos de la toxicidad por tramadol, por paracetamol o por ambas drogas.

Los principales y más serios riesgos de una sobredosis por tramadol son la depresión respiratoria y convulsiones así como letargo, coma, paro cardíaco y muerte.

En cuanto a la sobredosis por paracetamol consiste en necrosis centrolobular hepática que puede derivar en insuficiencia hepática y muerte. Puede presentarse necrosis tubular renal, hipoglucemia y defectos de la coagulación.

Tratamiento de la sobredosis:

Una sobredosis ocasional o intencional puede ser potencialmente letal por lo cual se recomienda consultar con un Centro de Toxicología. Orientativamente se debe mantener una ventilación adecuada y tratamiento de soporte. El uso de naloxona puede revertir los síntomas generales de intoxicación pero también incrementar el riesgo de convulsiones. Las convulsiones serán tratadas con benzodiazepinas o barbitúricos. La diálisis no es efectiva.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"

Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"

Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

Hospital Nacional "A. Posadas"

Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

Hospital de Pediatría "Sor Maria Ludovica"

Tel.: (0221) 451-5555.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Conservación:

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente entre 15 y 30°C.

Presentación:

Envases con 10, 20 y 30 comprimidos recubiertos.

Especialidad medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 50.984

Dirección Técnica: Diego F. Saubermann. Farmacéutico.

Fecha última revisión: 03/2009



FINADIET S.A.C.I.F.I.
Hipólito Yrigoyen 3769/71 (C1208ABE)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
TE (54-11) 4981-5444/5544/5644
www.finadiet.com.ar

FINADIET