Industria Argentina

CALMADOR RETARD 100
TRAMADOL HCl 100 mg

Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA:
Cada comprimido recubierto contiene: Tramadol clorhidrato 100 mg.

Excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Lactosa, Celulosa microcristalina, c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Analgésico opioide de acción central. Código ATC: N02AX02

INDICACIONES:
Tratamiento del dolor de intensidad moderada a severa.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:
Propiedades farmacodinámicas
Tramadol es un analgésico de acción central que actúa sobre los receptores opioides e inhibe la recaptación de monoaminas. Es un agonista puro, no selectivo sobre los receptores opioides mu, delta, kappa, con mayor afinidad por los receptores mu. Otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina así como la intensificación de la liberación de serotonina.
Tramadol tiene un efecto antitusivo. En contraposición con morfina, durante un amplio intervalo, dosis analgésicas de Tramadol no ejercen efecto depresor respiratorio.
Tampoco afecta la motilidad gastrointestinal.
Sus efectos sobre el sistema cardiovascular son más bien ligeros.
Se ha comunicado que la potencia de Tramadol es 1/10 – 1/16 la de morfina.

FARMACOCINÉTICA:
Tramadol se absorbe rápida y casi totalmente después de la administración oral. La biodisponibilidad de una dosis oral de 50-100 mg esta comprendida entre el 70-90%. Tras la administración oral repetida cada 6 horas de 50-100 mg de Tramadol, se alcanza el estado de equilibrio aproximadamente después de las 36 horas y la biodisponibilidad aumenta, sobrepasando el 90%.
La concentración plasmática máxima de tramadol después de una dosis oral de 100 mg es alrededor de 300 ng/ml y se alcanza aproximadamente después de dos horas de la administración. La vida media de la fase de distribución presenta un 11/2 aproximadamente 0,8 horas. El volumen de distribución es de 3-4 L/kg.
Tramadol posee una elevada afinidad tisular.
La unión de tramadol a las proteínas plasmáticas humanas es aproximadamente del 20% y esta unión parece ser independiente de la concentración (hasta 10 mcg/ml). La saturación de la unión de proteínas plasmáticas únicamente se da a concentraciones muy superiores a las de relevancia clínica.
Tramadol atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria. Tramadol y su derivado O-desmetilado se detectaron en cantidades muy pequeñas en la leche materna (0,1% y 0,02% respectivamente de la dosis administrada). La metabolización del Tramadol en humanos tiene lugar principalmente mediante O-desmetilación y N-desmetilación así como por la conjugación de los derivados O-desmetilados con ácido glucurónico. Únicamente O-desmetiltramadol es farmacológicamente activo. Existen considerables diferencias cuantitativas interindividuales entre los demás metabolitos. Hasta ahora se han identificado 11 metabolitos en la orina.
Los estudios realizados en animales han demostrado que O-desmetiltramadol es 2-4 veces más potente que la sustancia de origen. La vida media 11/2 (6 voluntarios sanos) es 7,9 h (intervalos 5,4-9,6 h) y es de aproximadamente la de Tramadol. Tramadol y sus metabolitos se eliminan casi completamente por vía renal. La eliminación urinaria acumulada asciende al 90% de la radiactividad total de la dosis administrada. En caso de disfunción renal y hepática la vida media puede estar ligeramente prolongada.

En pacientes con cirrosis hepática, la vida media de eliminación es 13,3 ± 4,9 h (Tramadol) y 18,5 ± 9,4 h (O-desmetiltramadol); en un caso extremo se determinaron 22,3 h y 36 h respectivamente.
En pacientes con insuficiencia renal (Aclaramiento de creatinina inferior a 5 ml/min) los valores fueron 11 ± 3,2 h y 16,9 ± 3; en un caso extremo fueron 19,5 h y 43,2 h respectivamente.
Independientemente del modo de administración, la vida media de eliminación t1/2 es aproximadamente de 6 h.
En pacientes mayores de 75 años, este valor puede aumentar aproximadamente 1,4 veces.
El perfil farmacocinético de Tramadol es lineal dentro del margen de dosificación terapéutico. La relación entre concentraciones séricas y el efecto analgésico depende de la dosis, sin embargo puede variar considerablemente en casos aislados. En general, es eficaz una concentración sérica de 100-300 ng/ml.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:
Adultos y niños mayores de 16 años:
La dosis terapéutica usual para los comprimidos de cualquier concentración de liberación prolongada (100 mg) es de 1 a 2 comprimidos por día, preferentemente por la mañana y por la noche, tomados con abundante líquido.
En general es suficiente una dosis diaria de no más de 400 mg de principio activo. No obstante, la posología y el intervalo entre las dosis debe ser regulada por el médico de acuerdo a la indicación y severidad del dolor.
En pacientes con dolores postoperatorios severos o con dolores causados por tumores, las dosis pueden ser más altas. En estos casos los intervalos entre dosis no deben ser menores de 6 horas.
Las dosis mencionadas son valores de referencia y se debe establecer la dosis analgésica efectiva para cada paciente comenzando con la dosis más baja. En dolores crónicos se recomienda tomar los comprimidos en horarios fijos, no administrar CALMADOR RETARD por un periodo mayor que el necesario y realizar los controles clínicos de rutina.
En niños: la seguridad y eficacia en menores de 16 años no ha sido establecida.
En ancianos: la dosis límite en pacientes mayores de 75 años es de 300 mg diarios en dosis divididas.
En insuficiencia renal (clearance inferior a 30 ml/min) la dosificación debe ser separada por 12 horas y no debe exceder los 200 mg/día.
En pacientes que reciben carbamacepina puede requerirse un aumento de la dosis de Tramadol de hasta el doble.
En pacientes con cirrosis hepática se recomienda una dosis de 50 mg cada 12 horas.
Tramadol no debe ser administrado durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la gravedad de la afección es aconsejable un tratamiento prolongado con Tramadol, deberá llevarse a cabo un control cuidadoso y en breves intervalos (con pausas en el tratamiento si es necesario) para si es necesario proseguir con el tratamiento y durante cuanto tiempo.
Pacientes con la función renal alterada y/o enfermedad hepática:
En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática graves, no esta recomendada la administración de Tramadol. En insuficiencias moderadas deberá considerarse cuidadosamente la prolongación del intervalo de dosificación.
Pacientes de edad avanzada:
En general no es necesario adaptar la dosis en pacientes de edad avanzada (hasta 75 años) sin insuficiencia renal o hepática que esté clínicamente manifiesta.
En pacientes de edad más avanzada (>75 años) puede producirse una prolongación de la eliminación después de la administración oral. Por lo tanto deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

CONTRAINDICACIONES:
No debe administrarse Tramadol en:
- Intoxicación aguda por alcohol, conjuntamente con otros analgésicos de acción central, hipnóticos, psicotrópicos, psicoanalépticos u otras drogas con acción sobre el sistema nervioso central.
- En pacientes que recibieron tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), selegiline incluida, en los últimos 15 días.
- Embarazo y lactancia.
- Hipersensibilidad comprobada al Tramadol, cualquier otro componente del producto u opioides.
- En casos de abuso o dependencia de drogas: TRAMADOL no debe usarse como sustituto de la droga, ya que no suprime los síntomas de privación de morfina.

ADVERTENCIAS:
Tramadol puede administrarse, únicamente bajo precauciones especiales, a pacientes dependientes de los opioides, con traumatismo craneal, shock, perturbación del conocimiento de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria o con hipertensión intracraneal.
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.
El Tramadol provoca cambios pupilares (miosis) que pueden ocultar la presencia de cuadros de hipertensión endocraneana en casos de traumatismo 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.
Tramadol puede provocar reacciones anafilactoides por lo tanto no se aconseja en pacientes con reacciones alérgicas a codeína u otros opioides.
Puede aumentar el riesgo de convulsiones en pacientes que reciben neurolépticos u otras drogas que modifiquen el umbral convulsivo e igualmente el uso conjunto con antidepresivos o anorexígenos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la MAO.
Tramadol puede provocar dependencia física y abuso. La suspensión brusca del tratamiento con Tramadol puede provocar un síndrome de abstinencia consistente en ansiedad, insomnio, dolor, escalofríos, náuseas, temblor, diarrea, sudoración, piloerección y rara vez alucinaciones.
Esta medicación puede modificar la capacidad de reacción y también disminuir la aptitud para conducir vehículos o manejar máquinas. Este fenómeno es aumentado por la asociación con alcohol o fármacos psicotrópicos.

PRECAUCIONES:
Tramadol puede producir dependencia física y psíquica en el tratamiento del dolor crónico por períodos prolongados; pueden requerirse dosis progresivamente mayores para lograr el efecto analgésico deseado; en estos casos, debido a su acción sobre los receptores opioides, especialmente en pacientes predispuestos o con antecedentes de sobreuso de fármacos, no puede descartarse la aparición de dependencia, la cual puede manifestarse principalmente por síntomas ante la supresión brusca del tratamiento; hay evidencia de que la administración de Tramadol (especialmente cuando es para otros fines, no para calmar el dolor sensible a los opioides) puede reiniciar la dependencia en pacientes previamente dependientes de opioides u otras sustancias.
La dependencia y el abuso, incluyendo el comportamiento de búsqueda de droga, no se limitan solamente a aquellos pacientes con historia previa de dependencia a opioides. Se recomienda precaución en la administración de Tramadol a pacientes con dependencia previa a opiáceos, pues puede provocar una recaída.
La terapia a largo plazo en los estados dolorosos crónicos no deberá llevarse a cabo salvo indicaciones estrictamente circunscriptas.
El médico decidirá la duración del tratamiento y las pausas a intercalar eventualmente en el curso del mismo, dado que no puede excluirse totalmente una eventual farmacodependencia.
Utilizar con precaución en pacientes con trastornos de la conciencia de origen desconocido.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:
La administración simultanea de Tramadol con sustancias depresoras centrales, incluyendo alcohol, puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central.
Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, de antidepresivos tricíclicos, de antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo.
Carbamazepina: aumenta los requerimientos de Tramadol por inducción enzimática; se deberá adaptar la dosis.
Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO): El uso conjunto modifica el umbral convulsivo.
Quinidina: su uso concomitante aumenta los niveles de Tramadol y disminuye las de M1. Inhibidores del citocromo P2D6 tales como paroxetina, fluoxetina y amitriptilina inhiben el metabolismo del Tramadol.
Otros medicamentos conocidos con el nombre de CYP3A4, tales como ketoconazol y eritromicina, pueden inhibir el metabolismo de Tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo activo O-desmetilado. No se ha estudiado la relevancia clínica de esta interacción.
La cimetidina no altera la farmacocinética del Tramadol.
El uso concomitante con digoxina puede provocar rara vez intoxicación por digoxina y con warfarina puede provocar aumento del tiempo de protrombina.
Neurolépticos: el uso conjunto puede facilitar la aparición de convulsiones.
No es aconsejable combinar la administración de Tramadol con una mezcla de agonistas/antagonistas (por ejemplo, buprenorfina, nalbufina, pentazocina) ya que, teóricamente, el efecto analgésico de un agonista puro puede ser reducido en tales circunstancias.

Carcinogénesis
Se han realizado estudios sobre el potencial carcinógeno de dorhidrato de tramadol en ratas y ratones. El estudio en ratas no mostró evidencia de incremento, relacionado con la sustancia, de la incidencia de tumores. En el estudio realizado con ratones se observo una mayor incidencia de adenomas hepatocelulares en los machos (aumento no significativo dependiente de la dosis) y en las hembras de todos los grupos de dosificación.

Mutagénesis
En algunos de los ensayos in-vitro se observaron indicios de efectos mutagénicos. Los ensayos in-vivo no demuestran tales efectos. De acuerdo al conocimiento actual, Tramadol puede ser considerado como una sustancia sin efectos mutagénicos.

Teratogénesis
En ratas, dosis de Tramadol desde 50 mg/kg/día en adelante causaron efectos tóxicos en madres y aumentaron la mortalidad en neonatos. Se produjo un retraso en el desarrollo de las crías, manifestado por trastornos de la osificación y apertura retrasada de la vagina y de los ojos. La fertilidad de los machos no estuvo afectada. Tras la administración de dosis más elevadas (a partir de 50 mg/kg/día), las hembras mostraron una tasa reducida de embarazo. En conejos hubo efectos tóxicos en las madres y anomalías en el esqueleto de las crías con dosis de 125 mg/kg/día y superiores.

Toxicología
Tras la administración repetida oral o parenteral de Tramadol, durante 6-26 semanas a ratas y perros así como durante 12 meses por vía oral a perros, no se detectó ninguna alteración relacionada con la sustancia en los análisis hematológicos, clínico-químicos ni en el examen histológico. Únicamente tras la administración de dosis muy elevadas, considerablemente superiores a la dosis terapéutica, se presentaron síntomas nerviosos centrales: agitación, salivación, convulsiones y reducción de la ganancia de peso. Ratas y perros toleraron, sin reacción alguna, dosis orales de 20 mg/kg y 10 mg/kg de peso corporal respectivamente; los perros toleraron dosis administradas por vía rectal de 20 mg/kg de peso corporal.

Embarazo - Efectos teratogénicos
Tramadol ha demostrado ser embriotóxico y fetotóxico en ratones, ratas y conejos en dosis 3 a 15 veces 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 período evaluará la relación riesgo-beneficio.
No se recomienda su uso como medicación obstétrica prequirúrgica.
Lactancia: El Tramadol se excreta por leche materna; por lo tanto, no se debe administrar durante la lactancia. No se recomienda su uso como analgésico postparto.
Uso en niños: La seguridad y eficacia en menores de 16 años no ha sido establecida.
Uso en pacientes ancianos: En personas mayores de 75 años, se deberá reducir la dosificación pues la edad modifica la cinética del Tramadol aumentando la duración de la vida media de la droga.

REACCIONES ADVERSAS:
Frecuentemente (más del 10%) se han comunicado náuseas y vértigo.
Ocasionalmente (1-10%) pueden presentarse vómito, estreñimiento, sudoración, sequedad bucal, cefalea y mareos.
Raramente (<1%) se han observado alteraciones de la regulación cardiovascular (palpitaciones, taquicardia, hipotensión postural o colapso cardiovascular). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico. Pueden presentarse arcadas, irritaciones gastrointestinales (pesadez, sensación de plenitud) y reacciones cutáneas (por ej. prurito, erupciones cutáneas, urticaria).
Muy raramente (<1%) se han observado debilidad motora, alteraciones del apetito, visión borrosa y perturbaciones de la micción (dificultad en la micción y retención urinaria).
Tras la administración de Tramadol se han presentado muy raramente diversos efectos secundarios psíquicos cuya intensidad y naturaleza varían individualmente (dependiendo de la personalidad del individuo y de la duración de la medicación). Estos incluyen alteraciones de humor (en general provoca una elevación del ánimo, a veces disforia), de la actividad (en general esta disminuida, a veces aumentada) y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (por ejemplo la capacidad de adoptar decisiones, perturbaciones de la percepción). Muy raramente, también se observaron reacciones alérgicas (por ejemplo disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia.
También muy raramente se han comunicado convulsiones epileptiformes. Principalmente, éstas se presentaron tras administrar dosis muy elevadas de Tramadol o bien tras la administración concomitante de medicamentos capaces de reducir el umbral convulsivo o que por si mismos inducen convulsiones cerebrales (por ej. antidepresivos o antipsicóticos).
En muy raros casos se han comunicado aumento de la presión arterial y bradicardia.
Además se ha mencionado un empeoramiento en el asma, si bien no se estableció ninguna relación causal. Se ha comunicado depresión respiratoria. Tras la administración de dosis que sobrepasan considerablemente las dosis recomendadas y administrando simultáneamente otros medicamentos con acción depresora central, puede presentarse una depresión respiratoria.
Puede originarse dependencia física y abuso. Pueden presentarse los siguientes síntomas propios del síndrome de abstinencia, similares a los que aparecen con la privación de opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblor y síntomas gastrointestinales.
En algunos casos aislados, coincidiendo con el uso terapéutico de Tramadol, se ha observado un incremento de las enzimas hepáticas.

Abuso de droga y dependencia
El Tramadol puede producir abuso, tolerancia y dependencia 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, que requerirán atención médica, tales como: ansiedad, diarrea, taquicardia, goteo nasal, hipertensión, diaforesis, pérdida de apetito, irritabilidad, trastornos del sueño.

SOBREDOSIFICACIÓN:
Los principales y más serios riesgos de una sobredosis son la depresión respiratoria y las convulsiones. Su tratamiento requiere internación en terapia intensiva.
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 Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666/2247.
Hospital de Pediatría Pedro de Elizalde: Tel.: (011) 4300-2115/4362-6063.
Hospital de Pediatría Sor María Ludovica: Tel.: (0221) 451-5555.
Hospital A. Posadas: Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

"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.
Conservar en su envase original.

Presentación:
Envase con 10 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Especialidad medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 38.641

Dirección Técnica: Diego F. Saubermann. Farmacéutico.

Fecha última revisión: 04/2009

3061089-7

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®