

Industria Argentina	
CALMADOR CALMADOR 100	
TRAMADOL Clorhidrato	
Gotas 50 mg/ml	Gotas 100 mg/ml
Administración vía oral	
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA	

FÓRMULAS

CALMADOR gotas

Cada 100 ml de solución oral contiene:

Tramadol clorhidrato 5 g.

Excipientes: sacarina sódica, ciclamato de sodio, metilparabeno sódico, propilparabeno sódico, sabor cherryliptus, propilenglicol, ácido clorhídrico, agua purificada.

1 ml de solución oral gotas contiene 50 mg de tramadol clorhidrato.

CALMADOR 100 gotas
Cada 100 ml solución oral contiene:
Tramadol Clorhidrato 10 g
Excipientes: sacarina sódica, ciclamato de sodio, metilparabeno sódico, propilparabeno sódico, sabor mentol, propilenglicol, sacarosa, ácido clorhídrico, agua purificada.
1ml de solución oral gotas contiene 100 mg de tramadol clorhidrato.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico opioide de acción central. Código ATC: N02AX02.

INDICACIONES

Tratamiento del dolor de intensidad moderada a severa.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES Propiedades Farmacodinámicas

El tramadol, un derivado del ciclohexanol, es un analgésico de acción central que posee propiedades de agonista opioide. El tramadol parece modificar la transmisión de los impulsos de dolor mediante la inhibición de la recaptación de monoaminas. Se ha demostrado que la duración de la analgesia con tramadol administrado por vía oral es de 3 a 6 horas, con un alivio máximo del dolor entre 1 y 4 horas después de la administración. A las dosis recomendadas, los efectos del tramadol administrado por vía oral sobre los sistemas respiratorio y cardiovascular parecen ser clínicamente insignificantes.

Población pediátrica

Los efectos de la administración enteral y parenteral de tramadol se han investigado en ensayos clínicos en los que participaron más de 2.000 pacientes pediátricos de edades comprendidas entre los recién nacidos y los 17 años. Las indicaciones para el tratamiento del dolor estudiadas en esos ensayos incluían el dolor después de una intervención quirúrgica (principalmente abdominal), después de extracciones dentales quirúrgicas, debido a fracturas, quemaduras y traumas, así como otras afecciones dolorosas que probablemente requieran tratamiento analgésico durante al menos 7 días.

En dosis únicas de hasta 2mg/kg o en dosis múltiples de hasta 8mg/kg al día (hasta un máximo de 400 mg al día) se comprobó que la eficacia

del tramadol era superior a la del placebo, y superior o igual a la del paracetamol, la nalbufina, la petidina o la baja dose morfina. Los ensayos realizados confirmaron la eficacia del tramadol. El perfil de seguridad de tramadol fue similar en pacientes adultos y pediátricos mayores de 1 año (ver sección Posología).

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción. Más del 90% de las gotas de tramadol se absorben tras su administración oral. La biodisponibilidad absoluta media es de aproximadamente del 70%, independientemente de la ingesta concomitante de alimentos. La diferencia entre el tramadol absorbido y el no metabolizado disponible se debe probablemente al bajo efecto de primer paso. El efecto de primer paso tras la administración oral es de un máximo del 30%. Las concentraciones séricas máximas se alcanzan después de 1 hora.

Distribución. Tramadol posee una elevada afinidad tisular (V_d,6=203 ± 40 l). Tiene una unión a las proteínas plasmáticas de aproximadamente el 20%. El tramadol atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria. Se encuentran cantidades muy pequeñas de la sustancia y de su derivado O-desmetilado en la leche materna (0,1% y 0,02% respectivamente de la dosis aplicada).

La semivida de eliminación t_{1/2,β} es de aproximadamente 6 h, independientemente del modo de administración. En pacientes mayores de 75 años puede prolongarse por un factor de aproximadamente 1,4.

Metabolismo. En el ser humano, el tramadol se metaboliza principalmente mediante la N- y la O-desmetilación y la conjugación de los productos de la O-desmetilación con el ácido glucurónico. Sólo el O-desmetiltramadol es farmacológicamente activo. Existen considerables diferencias cuantitativas interindividuales entre los demás metabolitos. Hasta ahora se han encontrado once metabolitos en la teurina. Los experimentos con animales han demostrado que el O-desmetiltramadol es más potente que la sustancia madre por el factor 2 - 4. Su vida media t_{1/2,β} (6 voluntarios sanos) es de 7,9 h (rango 5,4 - 9,6 h) y es aproximadamente la del tramadol.

La inhibición de uno o ambos tipos de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6 implicadas en la biotransformación del tramadol puede afectar a la concentración plasmática del tramadol o de su metabolito activo.

Eliminación. Tramadol y sus metabolitos se eliminan casi completamente por vía renal. La eliminación urinaria acumulada es del 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 <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.

Linealidad/no linealidad. El perfil farmacocinético de tramadol es lineal dentro del rango 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.

Población pediátrica

La farmacocinética de tramadol y O-desmetiltramadol después de la administración oral de una dosis única y de dosis múltiples en pacientes de edades comprendidas entre 1 y 16 años se ha encontrado que generalmente es similar a la de los adultos cuando se ajusta la dosis en relación al peso corporal, pero con una mayor variabilidad interindividual en niños de 8 años y menores de esa edad.

En niños menores de 1 año, se ha estudiado la farmacocinética de tramadol y O-desmetiltramadol pero no se ha descripto completamente. La información de los estudios, que incluyen este grupo de edad, indica que la tasa de formación de O-desmetiltramadol vía CYP2D6 se incrementa de manera continuada en neonatos, y se asume que los niveles adultos de actividad de CYP2D6 se alcanzan aproximadamente al año de edad. Además, los sistemas de glucuronidación inmaduros y la función renal inmadura pueden dar lugar a una eliminación lenta y a la acumulación de O-desmetiltramadol en niños menores de 1 año.

Datos preclínicos sobre seguridad

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.

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.

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

Carcinogénesis. Se han realizado estudios sobre el potencial carcinógeno de tramadol clorhidrato 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 observó una mayor incidencia de adenomas hepatocelulares en los machos (aumento no significativo dependiente de la dosis a partir de 15 mg/kg de peso) y un incremento de tumores pulmonares (significativo, pero no dosis dependiente) en las hembras de todos los grupos de dosificación.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Antes de iniciar el tratamiento con opiáceos, el médico debe acordar con el paciente una estrategia de finalización del tratamiento con tramadol con el fin de minimizar el riesgo de adicción y el síndrome de abstinencia del fármaco (ver sección Advertencias y Precauciones).

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad de cada paciente. Por lo general, debe seleccionarse la dosis efectiva más baja para la analgesia.

A menos que se prescriba lo contrario, tramadol gotas debe administrarse de la siguiente manera:

Adultos y adolescentes mayores de 12 años:

Dosis inicial sugerida

La dosis diaria habitual es de 50 a 100 mg, 3 a 4 veces al día, sin superar los

400 mg/día.

En niños de 12 a 14 años, se recomienda utilizar la dosis más baja.

Para el dolor agudo suele ser necesaria una dosis inicial de 100 mg/día. En el caso de que se utilice CALMADOR gotas para el dolor agudo, cabe destacar que su actividad es algo más retardada en comparación con la de otros analgésicos.

Para el dolor asociado a afecciones crónicas se aconseja una dosis inicial de 50 mg/día. Se recomienda, cuando sea posible en caso de tratamiento crónico, aumentar lentamente la dosis de tramadol hasta su dosis final recomendada (con incrementos cada 2 ó 3 días) para reducir la incidencia de efectos adversos.

Gotas 50 mg/ml: 30 gotas = 1 ml = 50 mg de tramadol clorhidrato, tomadas con agua u otro líquido o bien puede administrarse en forma sublingual, colocando la solución gota a gota debajo de la lengua.

Gotas 100 mg/ml: 15 gotas = 1/2 ml = 50 mg de tramadol clorhidrato, tomadas con agua u otro líquido o bien puede administrarse en forma sublingual, colocando la solución gota a gota debajo de la lengua.

Modo de administración

Las gotas deben tomarse con un poco e líquido con o sin comidas.

Población pediátrica

Tramadol está contraindicado en los niños menores de 12 años (ver sección Contraindicaciones).

Pacientes de edad avanzada

No suele ser necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada hasta 75 años sin insuficiencia hepática o renal clínicamente manifiesta. En pacientes de edad más avanzada de más de 75 años la eliminación puede ser prolongada. Por lo tanto, si es necesario, el intervalo de dosificación debe ampliarse en función de las necesidades del paciente.

Pacientes con insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, la eliminación de tramadol se enlentese. En estos pacientes la prolongación de los intervalos de dosificación se debe considerar cuidadosamente, según las necesidades del paciente.

Duración de la administración

Las gotas de tramadol no deben administrarse en ningún caso durante más tiempo del absolutamente necesario. Si el tratamiento del dolor a largo plazo con tramadol en gotas es necesario en vista de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad, debe llevarse a cabo un seguimiento cuidadoso y regular (si es necesario con interrupciones del tratamiento) para establecer si es necesario un tratamiento adicional y en qué medida.

CONTRAINDICACIONES

- Niños menores de 12 años (ver sección Advertencias y Precauciones);
- tratamiento postoperatorio en niños menores de 18 años tras una amigdalectomía y/o adenoidectomía (ver sección Advertencias y Precauciones);
- depresión respiratoria significativa (ver sección Advertencias y Precauciones);
- asma bronquial aguda o grave en un entorno no monitorizado o en ausen-

- cia de equipo de reanimación (ver sección Advertencias y Precauciones);
- obstrucción gastrointestinal conocida o sospechada, incluido el ileo paralítico (ver sección Advertencias y Precauciones);
- uso simultáneo de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o uso de IMAO en los últimos 14 días (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción);
- hipersensibilidad al tramadol, o a alguno de los componentes incluidos en la fórmula o a los opioides (ver sección Advertencias y Precauciones);
- intoxicación aguda originada por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opiodes u otros psicotrópicos;
- pacientes que presentan epilepsia que no esté controlada adecuadamente con tratamiento;
- tratamiento del síndrome de abstinencia a opiáceos.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Síndrome de la serotonina

Se ha notificado el síndrome serotoninérgico, una enfermedad potencialmente mortal, en pacientes que reciben tramadol en combinación con otros agentes serotoninérgicos o tramadol solo (ver secciones Interacciones medicamentosas, Reacciones Adversas y Sobredosificación). Si el tratamiento concomitante con otros agentes serotoninérgicos está clínicamente justificado, se aconseja una cuidadosa observación del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis.

Los signos y síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, anormalidades neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha de síndrome serotoninérgico, debe considerarse una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, dependiendo de la gravedad de los síntomas. La retirada de los fármacos serotoninérgicos suele provocar una rápida mejoría.

Riesgo por el uso concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados

El uso concomitante de CALMADOR y medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o fármacos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes debe reservarse a los pacientes para los que no son posibles otras opciones de tratamiento. Si se decide prescribir CALMADOR de forma concomitante con medicamentos sedantes, se debe utilizar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible.

Los pacientes deben ser seguidos de cerca para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que sean conscientes de estos síntomas (ver sección Interacciones medicamentosas).

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opiáceos pueden provocar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opiáceos aumenta el riesgo de ACS de forma dependiente de la dosis. En los pacientes que presentan apnea central del sueño, hay que considerar la posibilidad de reducir la dosis total de opiáceos.

Riesgo de tolerancia, dependencia y síntomas de abstinencia

La tolerancia y la dependencia psíquica y física pueden desarrollarse, especialmente tras un uso prolongado. A dosis terapéuticas, el tramadol puede provocar síntomas de abstinencia. En raras ocasiones se han notificado casos de dependencia y abuso.

A dosis terapéuticas se han notificado síntomas de abstinencia con una frecuencia de 1 entre 8.000. Los informes de dependencia y abuso han sido menos frecuentes. Debido a este potencial, la necesidad clínica de continuar con el tratamiento analgésico debe ser revisada regularmente.

Cuando un paciente ya no necesita el tratamiento con tramadol, puede ser aconsejable reducir la dosis gradualmente para evitar los síntomas de abstinencia.

En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de las drogas, el tratamiento debe ser de corta duración y bajo estricta supervisión médica. CALMADOR no es un sustituto adecuado en pacientes dependientes de opiáceos. El producto no suprime los síntomas de abstinencia de la morfina, aunque sea un agonista opio.

Metabolismo del CYP2D6

El tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente tiene una deficiencia o carece completamente de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Se estima que hasta el 7% de la población caucásica puede tener esta deficiencia. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar efectos secundarios de toxicidad de los opiáceos, incluso a las dosis prescritas habitualmente.

Los síntomas generales de la toxicidad de los opiáceos incluyen confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas pequeñas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, pueden incluirse síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que pueden poner en peligro la vida y, muy raramente, ser mortales. A continuación, se resumen las estimaciones de la prevalencia de los metabolizadores ultrarrápidos en diferentes poblaciones:

Población	Prevalencia %
Africana/etíope	29 %
Afroamericana	3,4 % a 6,5 %
Asiática	1,2 % a 2 %
Caucásica	3,6 % a 6,5 %
Griega	6,0 %
Húngara	1,9 %
Europea del norte	1 % a 2 %

Se han notificado convulsiones a dosis terapéuticas y el riesgo puede aumentar a dosis que superen el límite máximo habitual de la dosis diaria. Los pacientes con antecedentes de epilepsia o susceptibles de sufrir convulsiones sólo deben ser tratados con tramadol si existen razones de peso. El riesgo de convulsiones puede aumentar en los pacientes que toman tramadol y una medicación concomitante que puede reducir el umbral de las convulsiones (ver sección Interacciones medicamentosas).

Insuficiencia suprarrenal

Los analgésicos opiáceos pueden causar ocasionalmente una insuficiencia suprarrenal reversible que requiere un control y un tratamiento de sustitución de glucocorticoides. Los síntomas de la insuficiencia suprarre-

nal aguda o crónica pueden incluir, por ejemplo, dolor abdominal intenso, náuseas y vómitos, presión arterial baja, fatiga extrema, disminución del apetito y pérdida de peso.

Población pediátrica

Uso postoperatorio en niños

En la literatura publicada se ha informado que el tramadol administrado en el postoperatorio de niños después de una amigdalectomía y/o adenoidectomía por apnea obstructiva del sueño, dio lugar a acontecimientos adversos poco frecuentes, pero potencialmente mortales. Debe tenerse extrema precaución cuando se administra tramadol a niños para el alivio del dolor postoperatorio y debe ir acompañado de una estrecha vigilancia para detectar síntomas de toxicidad de los opiáceos, incluida la depresión respiratoria.

Niños con función respiratoria comprometida

No se recomienda el uso de tramadol en niños en los que la función respiratoria pueda estar comprometida, incluyendo trastornos neuromusculares, afecciones cardíacas o respiratorias graves, infecciones de las vías respiratorias superiores o de los pulmones, traumatismos múltiples o procedimientos quirúrgicos extensos.

En pacientes con insuficiencia renal o hepática grave, lesiones en la cabeza, aumento de la presión intracraneal o pacientes en estado de shock o con riesgo de convulsiones, CALMADOR debe utilizarse con precaución.

En la actualidad, CALMADOR no debe utilizarse durante planos ligeros de anestesia, ya que en un estudio sobre el uso de tramadol durante la anestesia con enflurano y óxido nítrico se informó de un aumento de la recuperación intraoperatoria.

A dosis terapéuticas de tramadol se ha notificado con poca frecuencia depresión respiratoria. Por lo tanto, debe tenerse cuidado al administrar CALMADOR a pacientes con depresión respiratoria existente o a pacientes que toman fármacos depresores del SNC concomitantes.

Interacciones medicamentosas con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los pacientes tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa en los 14 días anteriores a la administración de la petidina opiácea han experimentado interacciones potencialmente mortales que afectan al sistema nervioso central y a los centros respiratorio y circulatorio. No se puede descartar la posibilidad de que se produzcan interacciones similares entre los inhibidores de la monoaminoxidasa y el tramadol. CALMADOR puede potenciar los efectos depresores del SNC de otros fármacos de acción central (incluido el alcohol) cuando se administra de forma concomitante con dichos fármacos.

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o fármacos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor del SNC. Debe limitarse la dosis y la duración del uso concomitante (ver sección Advertencias y Precauciones).

Tramadol puede inducir convulsiones y aumentar la posibilidad de que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), los antidepresivos tricíclicos, los antipsicóticos y otros medicamentos que

reducen el umbral de convulsión (como bupropión, mirtazapina, tetrahidro-cannabinol) provoquen convulsiones (ver sección Advertencias y Precauciones).

El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), los inhibidores de la MAO (ver sección Contraindicaciones), los tricíclico-depresivos y la mirtazapina puede causar el síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal (ver secciones Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas).

La administración de CALMADOR junto con carbamazepina produce una marcada disminución de las concentraciones séricas de tramadol, lo que puede reducir la eficacia analgésica y acortar la duración de la acción. Teóricamente, el tramadol podría interactuar con la noradrenalina, el 5-HT o el litio, debido a sus mecanismos de acción, y así potenciar su efecto antidepresivo. Sin embargo, no se ha informado de tales interacciones.

Debe tenerse precaución durante el tratamiento concomitante con tramadol y derivados de la cumarina (por ejemplo, warfarina) debido a los informes de aumento del INR y equimosis en algunos pacientes.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

CALMADOR no debe utilizarse durante el embarazo, ya que no se dispone de pruebas suficientes para evaluar la seguridad del tramadol en mujeres embarazadas. Los estudios de tramadol en ratas y conejos no han revelado efectos teratogénicos; sin embargo, se demostró embriotoxicidad en forma de retraso en la osificación. La fertilidad, el rendimiento reproductivo y el desarrollo de las crías no se vieron afectados.

Lactancia

Aproximadamente el 0,1% de la dosis materna de tramadol se excreta en la leche materna. En el período inmediatamente posterior al parto, con una dosis materna diaria de hasta 400 mg, esto corresponde a una cantidad media de tramadol ingerida por los lactantes del 3% de la dosis materna ajustada al peso. Por esta razón, el tramadol no debe usarse durante la lactancia oral o, alternativamente, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con tramadol. La interrupción de la lactancia no suele ser necesaria tras una dosis única de tramadol.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

CALMADOR puede causar somnolencia y este efecto puede ser potenciado por el alcohol y otros depresores del SNC. Debe advertirse a los pacientes que no conduzcan ni manejen maquinaria.

Este medicamento puede alterar la función cognitiva y puede afectar a la capacidad del paciente para conducir con seguridad.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas y mareos, las cuales se presentan en más del 10% de los pacientes.

Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes: ≥1/10; frecuentes: ≥1/100, <1/10; poco frecuentes: ≥1/1.000, <1/100; raras: ≥1/10.000, <1/1.000; muy raras: <1/10.000; frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Sistema	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareos
	Frecuentes	Cefaleas, somnolencia
	Raras	Parestesia, temblor, convulsiones, contracciones involuntarias de los músculos, alteraciones de la coordinación, síncope, trastornos del habla. Se han comunicado convulsiones tras la administración de dosis altas de tramadol o tras el tratamiento concomitante con otros medicamentos que puedan reducir el umbral convulsivo (ver secciones Advertencias y Precauciones, e Interacciones).
	Desconocida	Síndrome serotoninérgico
Trastornos psiquiátricos	Raras	Alucinaciones, estado de confusión, alteraciones del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas. Pueden presentarse reacciones adversas psíquicas tras la administración de tramadol, cuya intensidad y naturaleza varían independientemente (dependiendo de la personalidad del paciente y de la duración del tratamiento). Estas incluyen alteraciones del estado de ánimo (generalmente euforia, ocasionalmente disforia), cambios en la actividad (generalmente disminuida, ocasionalmente aumentada), y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (por ejemplo, alteraciones en la percepción de la toma de decisiones). Síntomas del síndrome de abstinencia al medicamento, similares a los que aparecen tras la retirada de opioides: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercesnia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas que han aparecido en muy raras ocasiones al interrumpir el tratamiento con tramadol son: ataques de pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, parestesia, tinnitus y síntomas inusuales del sistema nervioso central (es decir, estado de confusión, delirios, despersonalización, desrealización y paranoia).
	Muy raras	Somnolencia, fatiga, visión borrosa, confusión, alucinaciones, depresión respiratoria, disforia, pesadillas y parestesia.

Sistema	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos cardíacos	Raras	Bradicardia
	Poco frecuentes	Relativas a la regulación cardiovascular (palpitaciones, taquicardia). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Relativas a la regulación cardiovascular (hipotensión postural o colapso cardiovascular). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Depresión respiratoria, disnea. Tras la administración de dosis que sobrepasan considerablemente las dosis recomendadas y la administración concomitante con otros medicamentos con acción depresora central (ver sección Interacciones), puede presentarse una depresión respiratoria. Se han comunicado casos de empeoramiento del asma, aunque no se ha podido establecer una relación causal.
	Desconocida	Hipo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Raras	Alteraciones del apetito
	No conocida	Hipoglucemia
Trastornos oculares	Raras	Miosis, midriasis, visión borrosa
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas
	Frecuentes	Vómitos, sequedad de boca, estreñimiento
	Poco frecuentes	Arcadas, malestar gastrointestinal (sensación de presión en el estómago, hinchazón), diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Hiperhidrosis
	Poco frecuentes	Reacciones dérmicas (por ejemplo, prurito, erupción cutánea, urticaria)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Raras	Debilidad motora
Trastornos hepato biliares	No conocida	Se ha observado un incremento de las enzimas hepáticas coincidiendo con el uso terapéutico de tramadol.
Trastornos renales y urinarios	Raras	Trastornos de la micción (dísuria y retención urinaria).

Sistema	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos del sistema inmune	Raras	Reacciones alérgicas (por ejemplo, disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia
Trastornos generales en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga
Exploraciones complementarias	Raras	Presión arterial aumentada

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar cualquier sospecha de eventos adversos a **FINADIET S.A.C.I.F.I. al teléfono (011) 4981-5444 / 4981-5544** o en la página **www.finadiet.com.ar**, y/o a través del sistema nacional de farmacovigilancia, en la página de ANMAT.

https://primaryreporting.who-umc.org/AR
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas

En principio, en la intoxicación con Tramadol, los síntomas son similares a los esperados en los analgésicos de acción central (opioides). Estos incluyen en particular miosis, vómitos, colapso cardiovascular, alteración del nivel de consciencia hasta coma, convulsiones y depresión respiratoria e incluso parada respiratoria. También se ha reportado un síndrome serotoninérgico.

Tratamiento

Se deben tomar las medidas generales para casos de emergencia consistentes en mantener despejadas las vías respiratorias (¡aspiración!), mantener la respiración y circulación según el cuadro sintomatológico. En caso de depresión respiratoria se debe utilizar como antídoto naloxona. Estudios en animales han demostrado que naloxona no tiene efecto sobre las convulsiones, por lo que en estos casos debería administrarse diazepam por vía intravenosa.

En caso de intoxicación con formulaciones orales, sólo se recomienda dentro de las 2 horas siguientes a la ingesta de Tramadol, la descontaminación gastrointestinal con carbón activado o lavado gástrico. La descontaminación gastrointestinal más tardía podría ser útil en caso de intoxicación por cantidades excepcionalmente altas o por formulaciones de liberación prolongada.

Mediante hemodiálisis o hemofiltración se eliminan cantidades mínimas de Tramadol sérico. Por lo tanto, la hemodiálisis o la hemofiltración no pueden ser el único tratamiento de la intoxicación aguda causada por tramadol.

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 María Ludovica, La Plata, tel. (0221) 451-5555.

Optativamente a otros centros de intoxicaciones.

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

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C, en su envase original.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica. No utilizar el medicamento si el envase está dañado.

PRESENTACIONES

CALMADOR gotas 50 mg/ml - CALMADOR 100 gotas 100 mg/ml: envases con 10 y 20 ml.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 38.641 Dirección Técnica: Diego Saubermann, Farmacéutico

Fecha de última revisión: v05/Ago22. Aprobado por Disposición ANMAT DI-2023-4348-APN-ANMAT#MS (14jun23).