

<b>Industria Argentina</b>	
<b>CALMADOR</b>	<b>CALMADOR 100</b>
<b>TRAMADOL</b>	<b>TRAMADOL Clorhidrato</b>
Solución Inyectable	Solución Inyectable
50 mg/1ml	100 mg/2 ml
Administración vía subcutánea - intramuscular - intravenosa	
<b>VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA</b>	

#### FÓRMULAS

CALMADOR

Cada ampolla con solución inyectable contiene:

Tramadol clorhidrato 50 mg.

Ácido clorhídrico/hidróxido de sodio c.s.p. pH 4,5-5,0, agua uso inyectable c.s.p. 1 ml.

CALMADOR 100

Cada ampolla con solución inyectable contiene:

Tramadol clorhidrato 100 mg.

Ácido clorhídrico/hidróxido de sodio c.s.p. pH 4,5-5,0, agua uso inyectable c.s.p. 2 ml.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico opioide de acción central. Código ATC: N02AX02.

#### INDICACIONES

Tratamiento del dolor de intensidad moderada a severa.

#### INDICACIONES

Tratamiento del dolor de intensidad moderada a severa.

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

#### Propiedades farmacodinámicas

Tramadol es un analgésico de acción central. Es un agonista puro, no selectivo sobre los receptores opioides mu, delta, kappa (μ, δ y κ), con mayor afinidad por los receptores μ. 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 antitussivo. En contraposición con morfina, durante un amplio intervalo, dosis analgésicas de tramadol no ejercen efecto depresor respiratorio. Además, se producen menos alteraciones de la motilidad gastrointestinal. Sus efectos sobre el sistema cardiovascular son más bien leves. Se ha comunicado que la potencia de tramadol es 1/10 (un décimo) a 1/6 (un sexto) de la de morfina.

#### Población pediátrica

Los efectos de la administración enteral y parenteral con tramadol han sido investigados en ensayos clínicos publicados en los que han participado más de 2.000 pacientes pediátricos desde neonatos hasta 17 años. Las indicaciones estudiadas en esos ensayos clínicos para el tratamiento del dolor incluían el dolor después de cirugía (principalmente abdominal), tras cirugía de extracciones dentales, debido a fracturas, quemaduras y traumatismos, así como otros procesos que cursan con dolor y que requieran un tratamiento analgésico durante al menos 7 días.

Se ha comprobado que la eficacia de tramadol es superior al placebo, y superior o igual al paracetamol, nalbufina, petidina o dosis bajas de morfina, en dosis únicas de hasta 2 mg/kg o en dosis múltiples de hasta 8 mg/kg por día (un máximo de 400 mg por día). Los ensayos clínicos realizados confirman la eficacia de tramadol. El perfil de seguridad de tramadol fue similar en pacientes adultos y en pacientes pediátricos mayores de 1 año (ver

Posología y forma de administración).

#### Propiedades farmacocinéticas

Más del 90% de tramadol clorhidrato se absorbe tras su administración oral. La biodisponibilidad absoluta media es de aproximadamente el 70%, independientemente de la ingesta concomitante de alimentos. La diferencia entre el tramadol absorbido y el no metabolizado se debe probablemente al bajo efecto de primer paso. El efecto de primer paso tras la administración oral es de un máximo del 30%.

El tramadol tiene una elevada afinidad tisular (V<sub>d</sub>β = 203 ± 40 l). Tiene una unión a proteínas plasmáticas de aproximadamente el 20%.

Tras la administración de una dosis oral única de tramadol 100 mg en forma de cápsulas o comprimidos a voluntarios jóvenes sanos, las concentraciones plasmáticas fueron detectables en un plazo aproximado de 15 a 45 minutos con una C<sub>max</sub> media de 280 a 208 mcg/L y T<sub>max</sub> de 1,6 a 2 horas.

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<sub>1/2β</sub> 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.

En los seres humanos, el tramadol se metaboliza principalmente mediante la N- y la O-desmetilación y la conjugación de los productos de la O-desmetilación con 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 estudios con animales han demostrado que el O-desmetiltramadol es más potente que la sustancia madre por el factor 2-4. Su vida media t<sub>1/2β</sub> (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.

El tramadol y sus metabolitos se excretan casi completamente por vía renal. La excreción urinaria acumulada es del 90% de la radiactividad total de la dosis administrada. En casos de deterioro de la función hepática y renal, la vida media puede ser ligeramente prolongada. En pacientes con cirrosis hepática se han determinado semividas de eliminación de 13,3 ± 4,9 h (tramadol) y 18,5 ± 9,4 h (O-desmetiltramadol), en un caso extremo 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 h, en un caso extremo 19,5 h y 43,2 h respectivamente.

Tramadol tiene un perfil farmacocinético lineal dentro del rango de dosis terapéutica.

La relación entre las concentraciones séricas y el efecto analgésico es dependiente de la dosis, pero varía considerablemente en los casos aislados. Una concentración sérica de 100-300 ng/ml suele ser eficaz.

#### 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 descrito 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 niños adultos de actividad del CYP2D6 se alcanzan alrededor de un 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 y 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 al rango terapéutico, 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, y 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 tasa de mortalidad en neonatos. Se produjo un retraso del desarrollo de las crías, manifestado por trastornos de la osificación y retraso en la apertura de la vagina y de los ojos. La fertilidad de los machos y hembras no se vio afectada. En conejos hubo efectos tóxicos en las madres y anomalias 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 el conocimiento actual, tramadol puede ser considerado como una sustancia sin efectos mutagénicos.

**Carcinogénesis.** Se han realizado estudios sobre el potencial cancerígeno 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 hepatoelulares 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 - MODO DE ADMINISTRACIÓN**
Antes de iniciar el tratamiento con opioides, se debe discutir con los pacientes para establecer una estrategia para terminar tratamiento con tramadol para minimizar el riesgo de adicción y el síndrome de abstinencia del fármaco (véase la sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

#### POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La posología debe ser ajustada según criterio médico, de acuerdo con la severidad del dolor y a la sensibilidad individual de cada paciente

Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia. No deben superarse dosis diarias de 400 mg de tramadol clorhidrato, a no ser que se trate de circunstancias clínicas especiales.
A menos que se prescriba de otro modo, el medicamento debe ser administrado según se especifica a continuación:

#### Adultos y adolescentes mayores de 12 años

La dosis habitual es de 50 ó 100 mg cada 4-6 horas (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

Las inyecciones intravenosas deben administrarse lentamente durante 2-3 minutos.

En dolores postoperatorios administrar una dosis en bolo de 100 mg. Durante la primera hora después de esta dosis pueden administrarse dosis complementarias de 50 mg cada 10-20 minutos, sin sobrepasar una dosis total de 250 mg (contando la dosis inicial).

Posteriormente administrar 50 ó 100 mg cada 4-6 horas hasta una dosis máxima diaria de 400 mg (ver sección Propiedades farmadinámicas).

#### En niños

CALMADOR solución inyectable no es adecuado para niños menores de 12 años.

#### 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.

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

**Modo de administración**
**Administración por vía intramuscular o intravenosa (inyección lenta o perfusión)**
CALMADOR debe inyectarse por vía parenteral: intramuscular, subcutánea, intravenosa (inyección lenta, 2-3 minutos) o bien puede administrarse diluido por perfusión o mediante un dispositivo de analgesia controlado por el paciente, bajo vigilancia médica, en una sala de reanimación convenientemente equipada.

La dilución de este medicamento antes de la administración se debe realizar bajo vigilancia médica.

**Duración de la administración**
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 periódico (con pausas en el tratamiento) para establecer si es necesario proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo.

**Incompatibilidades**
Este medicamento es incompatible (inmiscible) con soluciones inyectables que contengan diclofenac, indometacina, fenilbutazona, diazepam, flunitrazepam, midazolam y glicerol trinitrato.

**CONTRAINDICACIONES**
No debe administrarse CALMADOR en:

- 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 ausencia de equipo de reanimación (ver sección Advertencias y Precauciones);
- obstrucción gastrointestinal conocida o sospechada, incluido el íleo 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 originadas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u

otros psicotrópicos;

- en pacientes que presentan epilepsia que no esté controlada adecuadamente con tratamiento;
- para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opiáceos.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**
Tramadol puede administrarse, únicamente bajo precauciones especiales, a pacientes dependientes de los opioides, con traumatismo craneoencefálico, shock, nivel de consciencia disminuido de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria o con presión intracraneal elevada. En pacientes sensibles a los opioides, CALMADOR sólo debe ser administrado con precaución.

El uso concomitante de CALMADOR y medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados puede ocasionar sedación, depresión respiratoria, coma o la muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes se debe reservar para pacientes para los que no son posibles opciones alternativas de tratamiento. Si se decide prescribir CALMADOR de forma concomitante con medicamentos sedantes, se debe utilizar la dosis eficaz menor y la duración del tratamiento concomitante debe ser lo más corta posible.

Se debe realizar un seguimiento estrecho a los pacientes 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 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Debe administrarse con especial precaución en pacientes con depresión respiratoria, si se administran concomitantemente medicamentos depresores del sistema nervioso central (SNC) (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción), o si la dosis administrada es marcadamente superior a la recomendada (ver sección Sobreposificación), ya que no puede excluirse que se produzca depresión respiratoria.

**Trastornos respiratorios relacionados con el sueño**
Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS en función de la dosis. En pacientes que presenten ACS, se debe considerar disminuir la dosis total de opioides.

Se han comunicado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de tramadol clorhidrato (400 mg). Adicionalmente, tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Tramadol sólo debe ser utilizado en pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, si las circunstancias lo requieren.

#### Síndrome serotoninérgico

Se ha reportado el síndrome serotoninérgico, una condición de potencial riesgo de vida, en pacientes que recibían tramadol en combinación con otros agentes serotoninérgicos o que recibían solamente tramadol.

En caso de que el tratamiento concomitante con otros agentes serotoninérgicos se encuentre clínicamente justificado, se recomienda una observación cuidadosa del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los incrementos en la dosis.

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

En caso de que se sospeche un síndrome serotoninérgico, deberá considerarse

una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, dependiendo de la gravedad de los síntomas. La discontinuación de los fármacos serotoninérgicos usualmente produce una rápida mejoría.

**Abuso y dependencia**
Para todos los pacientes, el uso prolongado de este producto puede conducir a la dependencia de la droga (adicción), incluso a dosis terapéuticas. Los riesgos aumentan en individuos con un historial actual o pasado de trastornos por abuso de sustancias (incluyendo el abuso de alcohol) o trastornos de salud mental (por ejemplo, depresión mayor). Puede ser necesario un apoyo y un seguimiento adicionales cuando se prescribe a pacientes con riesgo de abuso de opiáceos. Debe realizarse una historia clínica exhaustiva del paciente para documentar los medicamentos concomitantes, incluidos los de venta libre y los obtenidos por Internet, así como las afecciones médicas y psiquiátricas pasadas y presentes. Los pacientes pueden descubrir que el tratamiento es menos eficaz con el uso crónico y expresar la necesidad de aumentar la dosis para obtener el mismo nivel de control del dolor que el experimentado inicialmente. Los pacientes también pueden complementar su tratamiento con analgésicos adicionales. Estos podrían ser signos de que el paciente está desarrollando tolerancia. Los riesgos de desarrollar tolerancia deben ser explicados al paciente. El uso excesivo o incorrecto puede provocar una sobredosis y/o la muerte. Es importante que los pacientes sólo utilicen los medicamentos que se les han recetado a la dosis que se les ha recetado y que no den este medicamento a nadie más. Los pacientes deben ser vigilados de cerca para detectar signos de mal uso, abuso o adicción. La necesidad clínica de tratamiento analgésico debe revisarse regularmente.

**Drogas con síndrome de abstinencia**
Antes de iniciar el tratamiento con cualquier opioide, se debe discutir con los pacientes para establecer una estrategia de retirada del tratamiento con tramadol. El síndrome de abstinencia del fármaco puede producirse cuando se interrumpe bruscamente el tratamiento o se reduce la dosis. Cuando un paciente deja de necesitar el tratamiento, es aconsejable reducir la dosis gradualmente para minimizar los síntomas de abstinencia. La reducción de una dosis elevada puede llevar de semanas a meses.

El síndrome de abstinencia de los opiáceos se caracteriza por algunos o todos los siguientes síntomas: inquietud, lagrimeo, rinorrea, bostezos, sudoración, escalofríos, mialgia, midriasis y palpitaciones. También pueden aparecer otros síntomas como irritabilidad, agitación, ansiedad, hipercinesia, temblores, debilidad, insomnio, anorexia, calambres abdominales, náuseas, vómitos, diarrea, aumento de la presión arterial, aumento de la frecuencia respiratoria o del ritmo cardíaco. Si las mujeres toman este medicamento durante el embarazo, existe el riesgo de que los recién nacidos sufran el síndrome de abstinencia neonatal.

El tramadol no es adecuado como sustituto en pacientes dependientes de opiáceos. Aunque es un agonista opioide, el tramadol no puede suprimir los síntomas de abstinencia de la morfina.

**Hiperalgesia**
La hiperalgesia puede diagnosticarse si el paciente que recibe un tratamiento prolongado con opioides presenta un aumento del dolor. Esto puede ser cualitativa y anatómicamente distinto del dolor relacionado con la progresión de la enfermedad o del dolor irruptivo resultante del desarrollo de tolerancia a los opiáceos. El dolor asociado a la hiperalgesia tiende a ser más difuso que el dolor preexistente y de calidad menos definida. Los síntomas de hiperalgesia pueden resolverse con una reducción de la dosis de opiáceos.

### Metabolismo del CYP2D6

Tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Los cálculos indican que hasta el 7% de la población de raza blanca puede presentar esta deficiencia. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad por opioides, incluso a las dosis prescritas de forma habitual.

Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal. Las estimaciones de prevalencia de metabolizadores ultrarrápidos en diferentes poblaciones se resumen a continuación:

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

#### Uso postoperatorio en niños

En la bibliografía publicada hay informes de que tramadol administrado en el postoperatorio a niños después de una amigdalectomía y/o adenoidectomía por apnea obstructiva del sueño provoca acontecimientos adversos raros, pero potencialmente mortales. Se deben extremar las precauciones cuando se administre tramadol a niños para el alivio del dolor postoperatorio y debe acompañarse de una estrecha vigilancia de los síntomas de toxicidad por opioides, incluida depresión respiratoria.

#### Niños con deterioro de la función respiratoria

No se recomienda el uso de tramadol en niños que puedan tener un deterioro de la función respiratoria, incluidos trastornos neuromusculares, enfermedades cardíacas o respiratorias graves, infecciones pulmonares o de las vías respiratorias altas, traumatismo múltiple o que estén sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos. Estos factores pueden empeorar los síntomas de toxicidad por opioides.

#### 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 suprarrenal 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.

#### INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

CALMADOR no debe combinarse con inhibidores de la MAO (ver sección Contraindicaciones).

Se han observado interacciones con peligro para la vida y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular, en pacientes tratados con inhibidores de la MAO en los 14 días previos a la utilización del opiode petidina. No se puede descartar que se produzcan las

mismas interacciones con inhibidores de la MAO, durante el tratamiento con tramadol.

La administración concomitante de tramadol con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central, incluido el alcohol, puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central (ver Reacciones Adversas).

El uso concomitante de tramadol con medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o sustancias relacionadas aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma o la muerte debido al efecto depresor aditivo del sistema nervioso central. Las dosis y la duración del uso concomitante se deben reducir (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (tales como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocannabinol). El uso terapéutico concomitante de tramadol y otros fármacos serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), antidepresivos tricíclicos y mirtazapina puede ocasionar toxicidad un síndrome serotoninérgico, condición de potencial riesgo de vida (ver secciones Advertencias y precauciones y Reacciones Adversas). Debe tenerse precaución durante el tratamiento concomitante con tramadol y derivados cumarínicos (por ejemplo, warfarina) ya que se han notificado casos de aumento del INR (Cociente Internacional Normalizado) con hemorragias mayores y equimosis.

Otros medicamentos conocidos como inhibidores de la CYP34A, tales como ketoconazol, eritromicina, ritonavir, quinidina, paroxetina, fluoxetina, sertralina, amitriptilina e isoniacida pueden inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de este tipo de interacción (ver sección Reacciones Adversas).

En un número limitado de estudios, la administración pre o posquirúrgica del antiemético ondansetrón (antagonista 5-HT3), aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor posquirúrgico.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

Los estudios en animales con tramadol revelaron, a dosis muy elevadas, efectos sobre el desarrollo de los órganos, la osificación y la mortalidad neonatal. El tramadol atraviesa la placenta. No se dispone de pruebas suficientes sobre la seguridad del tramadol en el embarazo humano. Por lo tanto, **el tramadol no debe utilizarse en mujeres embarazadas**.

El uso regular durante el embarazo puede causar dependencia de la droga en el feto, lo que lleva a síntomas de abstinencia en el neonato.

Si se requiere el uso de opioides durante un período prolongado en una mujer embarazada, se debe advertir a la paciente del riesgo de síndrome de abstinencia neonatal de opioides y asegurarse de que se dispondrá del tratamiento adecuado. El tramadol, administrado antes o durante el parto, no afecta a la contractilidad uterina.

La administración durante el parto puede deprimir la respiración del neonato y debe haber un antídoto disponible para el niño.

##### Lactancia

No se recomienda la administración a mujeres en período de lactancia, ya que el tramadol puede ser secretado en la leche materna y puede causar depresión respiratoria en el bebé.

##### Fertilidad

La vigilancia posterior a la comercialización no sugiere un efecto del tramadol

sobre la fertilidad. Los estudios en animales no mostraron un efecto del tramadol sobre la fertilidad.

##### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Incluso cuando se toma según las instrucciones, el tramadol puede provocar efectos como somnolencia y mareos y, por tanto, puede perjudicar la reacción de los conductores y operadores de máquinas. Esto se aplica especialmente en combinación con otras sustancias psicotrópicas, en particular el alcohol. Este medicamento puede deteriorar la función cognitiva y puede afectar a la capacidad del paciente para conducir con seguridad. Cuando se prescribe este medicamento, se debe informar a los pacientes:

- es probable que el medicamento afecte a su capacidad para conducir;
- no conduzca hasta que sepa cómo le afecta el medicamento.

#### REACCIONES ADVERSAS

La administración intravenosa rápida puede asociarse a una mayor incidencia de efectos adversos y, por tanto, debe evitarse.

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

Sistema	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareos
	Frecuentes	Dolor de cabeza, somnolencia
	Raras	Parestesia, temblor, convulsiones epileptiformes, contracciones involuntarias de los músculos, alteraciones de la coordinación, síncope, cambios en el apetito, depresión respiratoria. 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).
	No conocida	Síndrome serotoninérgico
Trastornos psiquiátricos	Raras	Alucinaciones, 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).
	No conocida	Dependencia a droga (ver sección Advertencias y Precauciones).

Sistema	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Regulación cardiovascular (palpitaciones, taquicardia). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.
	Raras	Bradicardia.
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Regulación cardiovascular (hipotensión postural o colapso cardiovascular). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.
	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 hepatoiliares	Muy raras	En algunos pocos casos aislados se ha notificado un aumento de los valores de las enzimas hepáticas en relación temporal con el uso terapéutico del Tramadol.

Sistema	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos renales y urinarios	Raras	Trastornos de la micción (disuria y retención urinaria).
Trastornos del sistema inmune	Raras	Reacciones alérgicas (por ejemplo, disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga
	Poco frecuentes	Síndrome de abstinencia. Los síntomas del síndrome de abstinencia, similares a los que se producen durante la abstinencia de opiáceos, pueden ser los siguientes: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblores y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas que se han observado muy raramente con la interrupción del Tramadol son: ataques de pánico, ansiedad grave, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas inusuales del SNC (es decir, confusión, delirios, despersonalización, desrealización, paranoia).
Investigaciones	Raras	Presión arterial aumentada

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.

#### 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

Los pacientes deben ser informados de los signos y síntomas de la sobredosis y asegurarse de que la familia y los amigos también sean conscientes de estos signos y de que busquen ayuda médica inmediata si se producen.

##### 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. El tramadol se elimina mínimamente del suero mediante hemodiálisis o hemofiltración. Por lo tanto, el tratamiento de la intoxicación aguda con Calmador con hemodiálisis o hemofiltración solamente no es adecuado para la desintoxicación.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un centro de toxicología, en especial:**
Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, tel. (011) 4962-6666/2247.
Hospital de Niños Dr. Pedro de Elizáredz, 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 solución inyectable / Tramadol clorhidrato 50 mg:**

Envases con 3 y 6 ampollas. 100 ampollas de uso hospitalario exclusivo.

**CALMADOR 100 solución inyectable / Tramadol clorhidrato 100 mg:**

Envases con 6 ampollas. 100 ampollas de uso hospitalario exclusivo.

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

Fecha última revisión: v05/Ago22 - Aprobado por Disposición ANMAT DI-2023-4348-APN-ANMAT#MS (14jun24).

**FINADIET S.A.C.I.F.I.**  
Hipólito Yrigoyen 3769/71 (C1208ABE)  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
TE (54-11) 4 981-5444/5544/5644  
www.finadiet.com.ar

