

temblores, estado de confusión, incluso coma.

Inhibidores de la MAO B selectivos

Síntomas de excitación central que evocan un síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, hiperhidrosis, temblores, estado de confusión, incluso coma.

En caso de tratamiento reciente con inhibidores de la MAO, debe retrasarse dos semanas el inicio del tratamiento con tramadol.

No se recomienda el uso concomitante con:
Alcohol

El alcohol aumenta el efecto sedante de los analgésicos opioides.

La disminución del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y la utilización de maquinaria.

Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.

Carbamazepina y otros inductores enzimáticos

Existe riesgo de reducir la eficacia y disminuir la duración debido a la disminución de las concentraciones plasmáticas de tramadol.

Agonistas-antagonistas opioides (buprenorfina, nalbufina, pentazocina)

Disminución del efecto analgésico mediante un bloqueo competitivo de los receptores, con riesgo de que se produzca un síndrome de abstinencia.

Tramadol, un fármaco opioide sintético, usado para el tratamiento del dolor.

Precauciones que hay que tener en cuenta en caso de uso concomitante
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 concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos tales como, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), inhibidores de la MAO (ver sección Contraindicaciones), antidepresivos tricíclicos y mirtazapina puede causar un síndrome serotoninérgico, condición de potencial riesgo de vida.

Otros derivados opioides (incluyendo medicamentos antitusígenos y tratamientos sustitutivos), que aumentan el riesgo de depresión respiratoria y pueden resultar mortales en caso de sobredosis.

Otros depresores del sistema nervioso central, como otros derivados opioides (incluyendo medicamentos antitusígenos y tratamientos sustitutivos), otros ansiolíticos, hipnóticos, antidepresivos sedantes, antihistaminas sedantes, neurolépticos, antihipertensivos de acción central, talidomida y baclofeno, que pueden provocar un aumento de la depresión a nivel central. El efecto sobre la atención puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y la utilización de maquinaria.

Medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados: El uso concomitante de CALMADOR PLUS con estos medicamentos aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma o la muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC y, por ello, las dosis y la duración del uso concomitante se deben reducir (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Se han notificado aumentos del INR con el uso concomitante de CALMADOR PLUS y warfarina, por lo que cuando resulte conveniente desde el punto de vista médico, se deben realizar controles periódicos del tiempo de protrombina. En un número limitado de estudios, la administración pre o post-quirúrgica del antiemético ondansetrón antagonista de 5-HT3, aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor post-quirúrgico.

Fertilidad, embarazo y lactancia
Embarazo
CALMADOR PLUS no debe ser utilizado durante el embarazo, debido a que es

una combinación fija de principios activos incluyendo tramadol.

Datos relativos a paracetamol: estudios en animales son insuficientes para determinar toxicidad reproductiva. Una gran cantidad de datos en mujeres embarazadas indican la ausencia de toxicidad fetal/neonatal o malformaciones congénitas. Los estudios epidemiológicos sobre el desarrollo neurológico de niños expuestos a paracetamol en el útero muestran resultados no concluyentes.

Datos relativos a tramadol: no se dispone de una evidencia adecuada para evaluar la seguridad de tramadol en mujeres embarazadas. El tramadol administrado antes o durante el parto no afecta a la contracción uterina. En recién nacidos puede inducir cambios en la frecuencia respiratoria que normalmente no son clínicamente relevantes. El tratamiento a largo plazo durante el embarazo puede dar lugar a la aparición de síndrome de abstinencia en recién nacidos tras el parto, como consecuencia de la habituación.

Un niño con síndrome de abstinencia por uso de tramadol durante el embarazo.

Lactancia

CALMADOR PLUS no debe ser utilizado durante la lactancia, debido a que es una combinación fija de principios activos incluyendo tramadol o, como alternativa, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con CALMADOR PLUS. Por lo general, no es necesario interrumpir la lactancia después de una dosis única de CALMADOR PLUS.

Datos relativos a paracetamol: el paracetamol se excreta en la leche materna pero no en una cantidad clínicamente significativa.

Datos relativos a tramadol: aproximadamente, el 0,1% de la dosis materna de tramadol se excreta en la leche materna. En el período inmediatamente posterior al parto, para dosis diarias orales maternas de hasta 400 mg, esto se corresponde a una cantidad media de tramadol ingerida por lactantes del 3% de la dosis materna ajustada al peso. Por este motivo, no debe utilizarse tramadol durante la lactancia o, como alternativa, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamien-to con tramadol. Por lo general, no es necesario interrumpir la lactancia después de una dosis única de tramadol.

Un niño con síndrome de abstinencia por uso de tramadol durante el embarazo.

Fertilidad

La experiencia post-comercialización no sugiere que tramadol influya en la fertilidad.

Los estudios en animales no han demostrado ningún efecto de tramadol sobre la fertilidad. No se han realizado estudios sobre la fertilidad con la combinación de tramadol y paracetamol.

Un niño con síndrome de abstinencia por uso de tramadol durante el embarazo.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (por ejemplo conducir un coche o utilizar máquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman CALMADOR PLUS, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

Un niño con síndrome de abstinencia por uso de tramadol durante el embarazo.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos realizados con la combinación de paracetamol/tramadol clorhidrato son náuseas, mareo y somnolencia, observados en más del 10% de los pacientes. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes: ≥1/10; frecuentes: ≥1/100 a <1/10; poco frecuentes: ≥1/1.000 a <1/100; raras: ≥1/10.000 a <1/1.000; muy raras: <1/10.000; frecuencia no conocida: frecuencia que no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Un niño con síndrome de abstinencia por uso de tramadol durante el embarazo.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos cardiacos					
		Palpitaciones, taquicardia, arritmia			
Trastornos oculares					
			Visión borrosa, miosis, midriasis		
Trastornos del oído y del laberinto					
		Tinnitus			
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	Vómitos, estreñimiento, sequedad de boca, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia	Disfagia, melena			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
		Escalofríos, dolor torácico			
Exploraciones complementarias					
	Aumento de transaminasas				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
					Hipoglucemia
Trastornos del sistema nervioso					
Mareo, somnolencia	Cefalea, temblores	Contracciones musculares involuntarias, parestesia, amnesia	Ataxia, convulsiones, síncope, trastornos del habla		Síndrome serotoninérgico
Trastornos psiquiátricos					
	Estado de confusión, alteraciones del estado de ánimo, ansiedad, nerviosismo, euforia, trastornos del sueño	Depresión, alucinaciones, pesadillas	Delirio, dependencia farmacológica	Experiencia post-comercialización: abuso	
Trastornos renales y urinarios					
		Albuminuria, trastornos de la micción (dísuria y retención urinaria)			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
		Disnea			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
	Hiperhidrosis, prurito	Reacciones dérmicas (ej., rash, urticaria)			
Trastornos vasculares					
		Hipertensión, sofocos			

Aunque no se han observado durante los ensayos clínicos, no puede excluirse la aparición de los siguientes efectos adversos conocidos relacionados con la administración de tramadol o paracetamol:

Un niño con síndrome de abstinencia por uso de tramadol durante el embarazo.

Tramadol

Hipotensión postural, bradicardia, colapso cardiovascular (tramadol).

La experiencia post-comercialización de tramadol ha mostrado alteraciones ocasionales del efecto de warfarina, incluyendo la elevación de los tiempos de protrombina.

Casos raros (≥1/10.000 a <1/1.000): reacciones alérgicas con síntomas respiratorios (por ejemplo, disnea, broncoespasmos, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia; alteraciones del apetito, debilidad motora y depresión respiratoria.

Pueden presentarse reacciones adversas psíquicas tras la administración de tramadol, cuya intensidad y naturaleza varían independientemente (dependiendo de la personalidad 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 (p.ej. alteraciones en la percepción de la toma de decisiones).

Se han notificado casos de empeoramiento del asma, aunque no se ha podido establecer una relación causal.

Pueden originarse síntomas del síndrome de abstinencia al medicamento, similares a los que aparecen tras la retirada de opioides: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas que han aparecido en muy raras ocasiones al interrumpir el tratamiento con tramadol clorhidrato son: ataques de pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, parestesia, tinnitus y síntomas inusuales del SNC.

Un niño con síndrome de abstinencia por uso de tramadol durante el embarazo.

Paracetamol

Los efectos adversos del paracetamol son raros, pero pueden producirse fenómenos de hipersensibilidad incluyendo rash cutáneo. Se han notificado casos de discrasias sanguíneas incluyendo trombocitopenia y agranulocitosis, pero éstos no tuvieron necesariamente relación causal con el paracetamol. Se han notificado varios casos que sugieren que el paracetamol puede producir hipoprotrombinemia cuando se administra con compuestos del tipo warfarina. En otros estudios, no cambió el tiempo de protrombina.

En casos muy raros, se han notificado reacciones cutáneas graves.

Un niño con síndrome de abstinencia por uso de tramadol durante el embarazo.

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.

Un niño con síndrome de abstinencia por uso de tramadol durante el embarazo.

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 / 4961-5544** 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

Un niño con síndrome de abstinencia por uso de tramadol durante el embarazo.

SOBREDOSIFICACIÓN

Calmador Plus es una combinación fija de principios activos. En caso de sobredosis, se pueden observar los signos y síntomas de toxicidad de tramadol,

de paracetamol o de ambos.

Síntomas de sobredosis debidos a tramadol

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 de la consciencia incluyendo coma, convulsiones y depresión e incluso parada respiratoria.

Síntomas de sobredosis debidos a paracetamol

La sobredosis produce especial preocupación en niños pequeños. Los síntomas de sobredosis con paracetamol en las primeras 24 horas son palidez, náuseas, vómitos, anorexia y dolor abdominal. El daño hepático puede comenzar a ser evidente entre las 12 y 48 horas tras la ingestión. Pueden producirse anomalidades en el metabolismo de la glucosa y acidosis metabólica. En intoxicaciones graves, el fallo hepático puede progresar a encefalopatía, coma y muerte. Puede desarrollarse incluso fallo renal agudo con necrosis tubular aguda en ausencia de daño hepático grave. Se han observado arritmias cardíacas y pancreatitis.

Se puede producir daño hepático en adultos que han tomado 7,5-10 g o más de paracetamol. Se cree que cantidades excesivas de un metabolito tóxico de paracetamol (normalmente detoxificado correctamente con glutation cuando se toman dosis normales de paracetamol), se unen de forma irreversible al tejido hepático produciendo su lesión.

Un niño con síndrome de abstinencia por uso de tramadol durante el embarazo.

Tratamiento de emergencia

- Trasladar inmediatamente a una unidad especializada.
- Mantener las funciones respiratoria y circulatoria.
- Antes de iniciar el tratamiento, se debe tomar una muestra de sangre lo antes posible tras la sobredosis, para medir la concentración plasmática de paracetamol y tramadol, y para realizar pruebas de función hepática.
- Realizar pruebas hepáticas al comienzo (de la sobredosis) y repetirse cada 24 horas. Normalmente se observa un aumento de las enzimas hepáticas (GOT, GPT), que se normaliza al cabo de una o dos semanas.
- Vaciar el estómago causando el vómito (cuando el paciente está consciente) mediante irritación o lavado gástrico.
- Deben establecerse medidas de soporte tales como mantener la vía aérea permeable y la función cardiovascular; se debe utilizar naloxona para revertir la depresión respiratoria; los ataques pueden controlarse con Diazepam.
- Tramadol se elimina mínimamente en el suero por hemodíálisis o hemofiltración. Por lo tanto, no es adecuado el tratamiento único por hemodíálisis o hemofiltración en caso de intoxicación aguda con CALMADOR PLUS.

Un niño con síndrome de abstinencia por uso de tramadol durante el embarazo.

El tratamiento inmediato es primordial para tratar las sobredosis por paracetamol. Aún en ausencia de síntomas tempranos significativos, los pacientes deben ser enviados al hospital con urgencia para que reciban atención médica inmediata, y cualquier adulto o adolescente que haya ingerido aproximadamente 7,5 g o más de paracetamol en las 4 horas anteriores, o cualquier niño que haya ingerido ≥150 mg/kg de paracetamol en las 4 horas anteriores, deben ser sometidos a un lavado gástrico. Las concentraciones de paracetamol en sangre deben ser medidas a partir de las 4 horas tras la sobredosificación, con el fin de evaluar el riesgo de desarrollo de daño hepático (a través de un nomograma de sobredosificación por paracetamol). Puede ser necesaria la administración de metionina oral o N-acetilcisteína (NAC) intravenosa ya que pueden tener un efecto beneficioso hasta 48 horas después de la sobredosis. La administración de NAC intravenosa es mucho más beneficiosa si se inicia en las 8 horas tras la ingestión de la sobredosis. Sin embargo, NAC debe administrarse también, si el tiempo es mayor de 8 horas tras la sobredosificación, y continuar hasta completar la terapia. Cuando se sospecha de sobredosis masiva, el tratamiento con NAC se debe iniciar inmediatamente. Debe disponerse de medidas de soporte adicionales. El antidoto para el paracetamol, NAC, debe ser administrado oralmente o por vía intravenosa lo antes posible, independientemente de la cantidad de paracetamol ingerida. Si es posible, en las 8 horas tras la sobredosificación.

También se ha reportado un síndrome serotoninérgico.

Un niño con síndrome de abstinencia por uso de tramadol durante el embarazo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un centro de toxicología, en especial:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, tel. (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas, tel. (011) 4654-6648/4658-7777.
Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), tel. (011) 4300-2115.
Hospital de Pediatría Sor María Ludovica, La Plata, tel. (0221) 451-5555.
Optativamente a otros centros de intoxicaciones.

Un niño con síndrome de abstinencia por uso de tramadol durante el embarazo.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente desde 15°C hasta 30°C, en lugar seco y 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 si el envase está dañado.

Un niño con síndrome de abstinencia por uso de tramadol durante el embarazo.

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

Un niño con síndrome de abstinencia por uso de tramadol durante el embarazo.

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

Un niño con síndrome de abstinencia por uso de tramadol durante el embarazo.

PRESENTACIONES

Envases con 10, 20 y 30 comprimidos recubiertos.

Un niño con síndrome de abstinencia por uso de tramadol durante el embarazo.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 50.984
Dirección Técnica: Diego F. Saubermann. Farmacéutico.

Un niño con síndrome de abstinencia por uso de tramadol durante el embarazo.

Fecha última revisión: v03/feb22 autorizado por Disposición ANMAT DI-2023-3681-APN-ANMAT#MS (16may23).