Industria Argentina

CALMADOR RETARD 100
TRAMADOL Clorhidrato 100 mg

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada
Administración vía oral
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA
Cada comprimido recubierto contiene:
Tramadol clorhidrato 100 mg.
Excipientes: hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, lactosa anhidra, talco, celulosa microcristalina, Opadry II HP.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Grupo farmacoterapéutico: otros opioides, código ATC: N02AX02.

INDICACIONES
Tratamiento del dolor de intensidad moderada a intensa.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Propiedades farmacodinámicas
Tramadol es un analgésico opioide de acción central. Es un agonista puro, no selectivo sobre los receptores opioides 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 potenciación de la liberación de serotonina.
Tramadol tiene un efecto antitusivo. A diferencia de la morfina, las dosis analgésicas de tramadol en un amplio intervalo no ejercen ningún efecto depresor respiratorio. Del mismo modo, afecta menos a la motilidad gastrointestinal. Sus efectos sobre el sistema cardiovascular son más bien ligeros. Se ha comunicado que la potencia de tramadol es 1/10 (un décimo) - 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 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 sección Posología y modo de administración).

Farmacocinética
Tras la administración oral de tramadol clorhidrato se absorbe más de un 90% de la dosis. La biodisponibilidad absoluta media es aproximadamente 70%, independientemente de la ingestión simultánea de alimentos. La diferencia entre el tramadol absorbido y el tramadol disponible en forma no metabolizada probablemente se debe al bajo efecto de primer paso. Tras la administración por vía oral, este efecto de primer paso alcanza un máximo de 30%. Tramadol posee una elevada afinidad tisular (V_{ss}= 203 ± 40 l). La unión a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 20%.
La concentración plasmática máxima, $C_{máx.}$ = 141 ± 40 ng/ml, se alcanza después de 4,9 h de la administración de 100 mg de tramadol clorhidrato. Tras administrar 200 mg de tramadol clorhidrato, el valor $C_{máx.}$ = 260 ± 62 ng/ml se alcanza después de 4,8 h.
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).
Independientemente del modo de administración, la semivida de eliminación $t_{1/2,ß}$ es aproximadamente 6 h. En pacientes mayores de 75 años, este valor puede aumentar aproximadamente 1,4 veces.
La metabolización de tramadol en seres 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 publicados realizados en animales han demostrado que el O-desmetiltramadol es 2-4 veces más potente que la sustancia original. La semivida $t_{1/2,ß}$ (6 voluntarios sanos) es 7,9 h (intervalo 5,4-9,6 h) y es aproximadamente la misma que la del tramadol.
La inhibición de uno o ambos tipos de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6, que intervienen en la biotransformación de tramadol, puede afectar a la concentración plasmática de tramadol o de su metabolito activo.
Tramadol y sus metabolitos se eliminan casi completamente por vía renal. La eliminación urinaria acumulada asciende al 90% de la radioactividad total de la dosis administrada. En caso de disfunción renal o hepática la semivida puede estar ligeramente prolongada. En pacientes con cirrosis hepática, la semivida 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 h; en un caso extremo fueron 19,5 h y 43,2 h respectivamente.
El perfil farmacocinético de tramadol es lineal dentro del rango posológico terapéutico.
La relación entre las 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 con 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 publicados, 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 de actividad del CYP2D6 en adultos 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
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, de bioquímica, clínica ni histológicos. 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; los perros toleraron dosis administradas por vía rectal de 20 mg/kg de peso corporal.
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 anomalías en el esqueleto de las crías con dosis de 125 mg/kg/día y superiores.
En algunos de los ensayos *in-vitro* se observaron indicios de efectos mutagénicos. Los ensayos *in-vivo* no mostraron tales efectos. De acuerdo con el conocimiento actual, tramadol puede ser considerado como una sustancia sin efectos mutagénicos.
Se han publicado estudios sobre el potencial tumorígeno del tramadol clorhidrato en ratas y ratones. El estudio en ratas no mostró pruebas de incremento de la incidencia de tumores relacionado con la sustancia. En el estudio realizado con ratones se observó un aumento de la incidencia de adenomas hepatocelulares en los machos (aumento no significativo dependiente de la dosis, a partir de 15 mg/kg) y un aumento de la cantidad de tumores pulmonares (significativo, pero no dependiente de la dosis) en las hembras de todos los grupos de dosificación.

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN
Antes de iniciar el tratamiento con opioides, el médico tratante deberá establecer una estrategia de finalización del tratamiento con tramadol con el fin de minimizar el riesgo de adicción y el síndrome de abstinencia del medicamento (ver sección Advertencias y precauciones).

Posología
La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual de cada paciente. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia. No deberían superarse dosis diarias de 400 mg de tramadol clorhidrato, a no ser que se trate de circunstancias clínicas especiales.
A menos que se indique otra cosa, CALMADOR RETARD debe administrarse como se especifica a continuación:

Adultos y adolescentes mayores de 12 años
Normalmente, la dosis inicial es de 50-100 mg de tramadol clorhidrato dos veces al día, por la mañana y por la noche. Si el alivio del dolor no es suficiente, deberá valorarse incrementar la dosis a 150 mg o 200 mg de tramadol clorhidrato dos veces al día (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

Población pediátrica
CALMADOR RETARD no se debe utilizar en 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 sintomática. En pacientes de edad más avanzada (mayores de 75 años) puede producirse una prolongación de la eliminación. Por lo tanto, si es necesario, 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. En casos de insuficiencia renal y/o hepática grave no se recomienda el uso de CALMADOR RETARD comprimidos de liberación prolongada.

Modo de administración
Los comprimidos se deben tomar enteros, sin dividir ni masticar, con suficiente líquido, independientemente de las comidas.

Duración de la administración
CALMADOR RETARD no debe ser administrado durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la intensidad de la enfermedad es aconsejable un tratamiento prolongado con CALMADOR RETARD, deberá llevarse a cabo un control cuidadoso y periódico (con pausas en el tratamiento si es necesario) para establecer si es necesario proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo.

CONTRAINDICACIONES
CALMADOR RETARD no debe ser administrado en las siguientes situaciones:
- pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes;
- intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicótropos;
- pacientes en tratamiento con inhibidores de la MAO o que los hayan tomado durante los últimos 14 días (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción);
- pacientes que presentan epilepsia que no esté controlada adecuadamente con tratamiento;
- para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides;
- para el tratamiento postoperatorio en niños menores de 18 años tras una amigdalectomía y/o adenoidectomía;
- niños menores de 12 años;
- depresión respiratoria significativa;
- asma bronquial aguda o grave en un entorno no monitorizado o en ausencia de equipo de reanimación;
- obstrucción gastrointestinal conocida o sospechada, incluido el íleo paralítico.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO
CALMADOR RETARD únicamente puede ser administrado con especial precaución en pacientes con dependencia a 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 RETARD sólo debe ser administrado con precaución.
El uso concomitante de CALMADOR RETARD 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 RETARD 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 SNC (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción), o si se superan de forma significativa las dosis recomendadas (ver sección Sobredosis), ya que no puede descartarse la posibilidad de que se produzca una depresión respiratoria en estas situaciones.

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 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 sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas sólo deberán ser tratados con tramadol 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.

Farmacodependencia, tolerancia y potencial de abuso
Para todos los pacientes, el uso prolongado de este producto puede conducir a la drogodependencia (adicción), incluso a dosis terapéuticas. Los riesgos aumentan en individuos con un historial actual o pasado de trastorno por abuso de sustancias (incluyendo el abuso de alcohol) o trastorno de salud mental (por ejemplo, depresión mayor). Puede ser necesario un apoyo y un seguimiento adicional 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, y las condiciones 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 experimentaron 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 prescrito 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.

Síndrome de abstinencia del fármaco
Antes de iniciar el tratamiento con cualquier opioide, se debe discutir con los pacientes para establecer una estrategia de retirada para terminar el 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 ya no necesita el tratamiento, es aconsejable reducir la dosis gradualmente para minimizar los síntomas de abstinencia. La reducción de una dosis alta puede llevar semanas o 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, temblor, 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 sometido a 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 la 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 opioides.

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 prescriptas 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 %
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%

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.

Advertencias sobre excipientes
Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
CALMADOR RETARD 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 opioide petidina. No se puede descartar que se produzcan las mismas interacciones con inhibidores de la MAO durante el tratamiento con CALMADOR RETARD.
La administración concomitante de CALMADOR RETARD con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central, incluido el alcohol, puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central (ver sección Reacciones adversas).
El uso concomitante de CALMADOR RETARD con medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados, 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).
Los resultados de los estudios farmacocinéticos publicados hasta el momento han demostrado que, tras la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático), no son de esperar interacciones de relevancia clínica. La administración concomitante o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede disminuir el efecto analgésico o reducir la duración de la acción.
Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina, 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 el síndrome serotoninérgico, una condición de potencial riesgo de vida.
Debe tenerse precaución durante el tratamiento concomitante de tramadol y derivados cumarínicos (por ejemplo warfarina) ya que se han notificado casos en algunos pacientes de aumento del INR (cociente internacional normalizado) con hemorragia importante y equimosis.
Otros medicamentos conocidos como inhibidores de CYP3A4, tales como ketoconazol y eritromicina, pueden inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. No se ha estudiado la relevancia clínica de esta 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
Estudios con tramadol en animales revelaron efectos en el desarrollo de los órganos, la osificación y mortalidad neonatal a dosis muy altas. No se observaron efectos teratogénicos. Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No se dispone de pruebas suficientes acerca de la seguridad de tramadol en el embarazo humano. Por tanto, **CALMADOR RETARD no debe usarse durante el embarazo.**
Administrado antes o durante el parto, tramadol no afecta la contractibilidad uterina.
En el neonato puede inducir alteraciones de la frecuencia respiratoria que en general no tienen relevancia clínica. El uso crónico durante el embarazo puede dar lugar a síntomas de abstinencia neonatal.
Si se requiere el uso de opioides durante un período prolongado en una mujer embarazada, hay que advertir a la paciente del riesgo de síndrome de abstinencia neonatal de opioides y asegurarse de que se dispondrá del tratamiento adecuado. 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 después de la puesta en el mercado no sugiere que tramadol tenga efecto sobre la fertilidad. Los estudios en animales no han demostrado ningún efecto de tramadol sobre la fertilidad.

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 RETARD, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada. Esto es aún más probable con la administración conjunta de alcohol y otros psicótropos.

REACCIONES ADVERSAS
Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas y mareo, que se producen en más del 10% de los pacientes. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: 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.

Sistema	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareos
	Frecuentes	Dolor de cabeza, somnolencia
	Raras	Trastornos del habla, parestesia, temblor, convulsiones epileptiformes, contracciones musculares involuntarias, coordinación anormal, síncope.
	Desconocida	Síndrome serotoninérgico. Las convulsiones se produjeron principalmente tras la administración de dosis elevadas de tramadol o tras el tratamiento concomitante con medicamentos que pueden reducir el umbral convulsivo (ver secciones Advertencias y precauciones e Interacciones).
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Regulación cardiovascular (palpitaciones, taquicardia). Estas reacciones adversas pueden producirse especialmente en la administración intravenosa y en pacientes con estrés físico.
	Rara	Bradicardia
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Regulación cardiovascular (hipotensión postural o colapso cardiovascular). Estas reacciones adversas pueden producirse especialmente en la administración intravenosa y en pacientes con estrés físico.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Cambios en el apetito
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Depresión respiratoria, disnea. Si se superan considerablemente las dosis recomendadas y se administran concomitantemente otras sustancias depresoras centrales (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción), puede producirse depresión respiratoria. Se ha notificado un empeoramiento del asma, aunque no se ha establecido una relación causal.
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Alucinaciones, confusión, alteración del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas. Tras la administración de tramadol pueden producirse reacciones adversas psíquicas que varían individualmente en intensidad y naturaleza (dependiendo de la personalidad y de la duración del tratamiento). Estas incluyen cambios en el estado de ánimo (generalmente euforia, ocasionalmente disforia), cambios en la actividad (generalmente supresión, ocasionalmente aumento) y cambios en la capacidad cognitiva y sensorial (por ejemplo, comportamiento de decisión, trastornos de la percepción).
	Desconocida	Dependencia de las drogas (ver sección Advertencias y precauciones)
Trastornos oculares	Raras	Miosis, midriasis, visión borrosa

Sistema	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas
	Frecuentes	Estreñimiento, sequedad de boca, vómitos
	Poco frecuentes	Arcadas, molestias gastrointestinales (sensación de presión en el estómago, hinchazón), diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Hiperhidrosis
	Poco frecuentes	Reacciones dérmicas (por ejemplo, prurito, erupción cutánea, urticaria)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Raras	Debilidad motora
Trastornos hepatobiliares	En algunos casos aislados	Se ha notificado un aumento de los valores de las enzimas hepáticas en relación temporal con el uso terapéutico de tramadol.
Trastornos renales y urinarios	Raras	Trastornos de la micción (disuria y retención urinaria)
Trastornos del sistema inmunitario	Poco frecuentes	Reacciones alérgicas (por ejemplo, disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Desconocida	Hipoglucemia
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Frecuente	Fatiga
	Poco frecuentes	Síndrome de abstinencia del fármaco
Exploraciones complementarias	Rara	Aumento de la presión arterial

Abuso de droga y dependencia
El tramadol clorhidrato 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.

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 las intoxicaciones con tramadol deben esperarse síntomas similares a los de otros analgésicos de efecto central (opioides). En particular, este cuadro incluye miosis, vómitos, colapso cardiovascular, alteraciones de la consciencia hasta estados comatosos, convulsiones y depresión respiratoria o incluso parada respiratoria. También se ha reportado un síndrome serotoninérgico.

Tratamiento
Se deben observar las normas generales para casos de emergencia consistentes en mantener despejadas las vías respiratorias (¡aspiración!) y mantener la respiración y circulación según el cuadro sintomatológico.
En caso de depresión respiratoria se debe utilizar como antídoto naloxona. En experimentación animal, naloxona ha demostrado carecer de efecto sobre las convulsiones. En estos casos debería administrarse diazepam intravenoso.
En caso de intoxicación con las formulaciones de administración por vía oral, la descontaminación gastrointestinal con carbón activado o mediante un lavado gástrico sólo se recomienda si han pasado menos de 2 horas desde la toma de tramadol. La descontaminación gastrointestinal después de este período podrá ser útil en caso de que la intoxicación se haya producido con cantidades excepcionalmente altas o con formulaciones de liberación prolongada.
Mediante hemodiálisis o hemofiltración se eliminan cantidades mínimas de tramadol sérico. Por tanto, el tratamiento de la intoxicación aguda causada por CALMADOR RETARD exclusivamente mediante hemodiálisis o hemofiltración no es adecuado para la desintoxicación.

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.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN
Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C; mantener 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.

Este medicamento debe ser usado 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.

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: v03/ene22, autorizado por disposición ANMAT
DI-2022-8516-APN-ANMAT#MS (28oct22).

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