



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-84977335-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2021-84977335-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma FINADIET S.A.C.I.F.I., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CALMADOR CB – CALMADOR – CALMADOR 100 / TRAMADOL CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: CALMADOR CB: CAPSULAS BLANDAS, TRAMADOL CLORHIDRATO 50 mg – CALMADOR: COMPRIMIDOS, TRAMADOL CLORHIDRATO 50 mg – CALMADOR: GOTAS, TRAMADOL CLORHIDRATO 50 mg/ml – CALMADOR 100: GOTAS, TRAMADOL CLORHIDRATO 100 mg/ml – CALMADOR: SOLUCION INYECTABLE, TRAMADOL CLORHIDRATO 50 mg/1 ml – CALMADOR 100: SOLUCION INYECTABLE, TRAMADOL CLORHIDRATO 100 mg/2 ml; aprobado por Certificado N° 38.641.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL

## DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

### DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma FINADIET S.A.C.I.F.I., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CALMADOR CB – CALMADOR – CALMADOR 100 / TRAMADOL CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: CALMADOR CB: CAPSULAS BLANDAS, TRAMADOL CLORHIDRATO 50 mg – CALMADOR: COMPRIMIDOS, TRAMADOL CLORHIDRATO 50 mg – CALMADOR: GOTAS, TRAMADOL CLORHIDRATO 50 mg/ml – CALMADOR 100: GOTAS, TRAMADOL CLORHIDRATO 100 mg/ml – CALMADOR: SOLUCION INYECTABLE, TRAMADOL CLORHIDRATO 50 mg/1 ml – CALMADOR 100: SOLUCION INYECTABLE, TRAMADOL CLORHIDRATO 100 mg/2 ml; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: Rótulo primario CALMADOR CB: IF-2023-58470976-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario CALMADOR CB: IF-2023-58469433-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario CALMADOR COMPRIMIDOS: IF-2023-58470705-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario CALMADOR COMPRIMIDOS: IF-2023-58469158-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario CALMADOR GOTAS 50 mg/ml: IF-2023-58470448-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario CALMADOR GOTAS 50 mg/ml: IF-2023-58468878-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario CALMADOR 100: GOTAS 100 mg/ml: IF-2023-58470215-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario CALMADOR 100: GOTAS 100 mg/ml: IF-2023-58468601-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario CALMADOR SOLUCION INYECTABLE 50 mg/1ml: IF-2023-58469953-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario CALMADOR SOLUCION INYECTABLE 50 mg/1ml: IF-2023-58468309-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario CALMADOR 100: SOLUCION INYECTABLE 100 mg/2ml: IF-2023-58469696-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario CALMADOR 100: SOLUCION INYECTABLE 100 mg/2ml: IF-2023-58467837-APN-DERM#ANMAT; los nuevos proyectos de prospectos obrantes en los documentos: CALMADOR CB: IF-2023-58472155-APN-DERM#ANMAT – CALMADOR COMPRIMIDOS: IF-2023-58471837-APN-DERM#ANMAT – CALMADOR GOTAS: IF-2023-58471526-APN-DERM#ANMAT – CALMADOR SOLUCION INYECTABLE: IF-2023-58471206-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: CALMADOR CB: IF-2023-58356228-APN-DERM#ANMAT – CALMADOR COMPRIMIDOS: IF-2023-58355302-APN-DERM#ANMAT – CALMADOR GOTAS: IF-2023-58355803-APN-DERM#ANMAT – CALMADOR SOLUCION INYECTABLE: IF-2023-58472440-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 38.641, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2021-84977335-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab



Digitally signed by GARAY Valéria Teresa  
Date: 2023.06.14 22:28:09 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.06.14 22:28:11 -03:00



**PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO (Aluminio - blister)**

**CALMADOR CB**  
**TRAMADOL, HCl 50 mg**  
Cápsulas blandas



Ind. Argentina

L:  
V:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-84977335- FINADIET - Rotulo primario CB - Certificado N38.641

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.05.22 16:22:00 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.05.22 16:22:01 -03:00



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO (Estuche)

**CALMADOR CB**  
**TRAMADOL, HCl 50 mg**  
Cápsulas blandas - administración vía oral

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

Contenido: 10 cápsulas blandas

Industria Argentina



**Fórmula.**

**Cada cápsula blanda contiene:**

Tramadol clorhidrato 50 mg

Excipientes: propilenglicol, povidona, polietilenglicol, gelatina, sorbitol/sorbitan, glicerina, agua purificada, rojo allura.

**Lea la Información para el Paciente que se encuentra dentro de este envase.**

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

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**

Elaboración: H. Yrigoyen 3769/71, C.A.B.A.; Canelones y Pte. del Inca Parc. 35, Polo Industrial Ezeiza, Prov. Bs. As.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 38.641

Dirección Técnica: Diego Saubermann, Farmacéutico.

**FINADIET S.A.C.I.F.I.**

Hipólito Yrigoyen 3769/71, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Lote:

Vence:

**El mismo texto corresponde para los diferentes contenidos por unidad de venta, solo cambia la cantidad contenida:**

- envases con 10, 20, 30, 500 y 1.000 comprimidos de Uso Hospitalario Exclusivo.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-84977335- FINADIET - Rotulo secundario CB - Certificado N38.641

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.05.22 16:20:05 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.05.22 16:20:05 -03:00



**PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO (Aluminio - blister)**

**CALMADOR**

**TRAMADOL, HCl 50 mg**

Comprimidos



Ind. Argentina

L:

V:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-84977335- FINADIET - Rotulo primario Comprimidos - Certificado N38.641.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.05.22 16:21:40 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.05.22 16:21:41 -03:00



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO (Estuche)

**CALMADOR**  
**TRAMADOL, HCl 50 mg**  
Comprimidos - administración vía oral

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

Contenido: 6 comprimidos

Industria Argentina



**Fórmula.**

Cada comprimido contiene:

Tramadol clorhidrato 50 mg

Excipientes: almidón de maíz; almidón pregelatinizado; povidona; croscarmelosa sódica; estearato de magnesio; eritrosina; lactosa monohidrato.

**Lea la Información para el Paciente que se encuentra dentro de este envase.**

**Conservar a temperatura ambiente entre 15º 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.

**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**

Elaboración: H. Yrigoyen 3769/71, C.A.B.A., Calle 23, esq. 66, Villa Zagala, San Martín, Pcia. Bs. As, Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 38.641

Dirección Técnica: Diego Saubermann, Farmacéutico

**FINADIET S.A.C.I.F.I.**

Hipólito Yrigoyen 3769/71, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Lote:

Vence:

**El mismo texto corresponde para los diferentes contenidos por unidad de venta, solo cambia la cantidad contenida:**

- envases con 6, 10, 20, 30 y 50 comprimidos. 500 y 1000 comprimidos de Uso Hospitalario Exclusivo.





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-84977335- FINADIET - Rotulo secundario Comprimidos - Certificado N38.641

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.05.22 16:19:44 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.05.22 16:19:45 -03:00



**PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO (Etiqueta - grabado – Frasco gotero)**

**CALMADOR**  
**TRAMADOL HCl 5%**  
Solución oral - Gotas **50 mg/ml**

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

Contenido neto: **10 ml**



**Fórmula.** Cada 100 ml contiene: Tramadol clorhidrato 5 g y excipientes.

**Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C.**

Industria Argentina

Esp. Med. Aut. por el M. S.

Certificado N° 38.641

L:

V:

**El mismo texto corresponde para los diferentes contenidos por unidad de venta, solo cambia la cantidad contenida:**

- envases con 1 frasco gotero con 10, 20, 40 ml.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-84977335- FINADIET - Rotulo primario gotas 50 mg - Certificado N38.641

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.05.22 16:21:21 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.05.22 16:21:22 -03:00



## PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO (Estuche)

### CALMADOR TRAMADOL HCl 5%

Solución oral - Gotas 50 mg/ml - administración vía oral

#### VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Contenido neto: 1 frasco gotero con 10 ml  
Industria Argentina



#### Fórmula

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.

**Lea la Información para el Paciente que se encuentra dentro de este envase.**

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

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

Elaboración: H. Yrigoyen 3769/71, C.A.B.A., Calle 23, esq. 66, Villa Zagala, San Martín, Pcia. Bs. As, Fraga 1274/6 y Guevara 1357/9, C.A.B.A., Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 38.641

Dirección Técnica: Diego Saubermann, Farmacéutico

#### FINADIET S.A.C.I.F.I.

Hipólito Yrigoyen 3769/71, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Lote:

Vence:

**El mismo texto corresponde para los diferentes contenidos por unidad de venta, solo cambia la cantidad contenida:**

- envases con 1 frasco gotero con 10, 20, 40 ml.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-84977335- FINADIET - Rotulo secundario gotas 50 mg - Certificado N38.641

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.05.22 16:19:24 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.05.22 16:19:24 -03:00



**PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO (Etiqueta - grabado Frasco gotero)**

**CALMADOR 100**  
**TRAMADOL, HCl 10 %**  
Solución oral – Gotas **100 mg/ml**

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

Contenido neto: **10 ml**



Fórmula. Cada 100 ml contiene: Tramadol clorhidrato 10 g. Excipientes.

**Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C.**

Industria Argentina

Esp. Med. Aut. por el M. S.

Certificado N° 38.641

L:

V:

**El mismo texto corresponde para los diferentes contenidos por unidad de venta, solo cambia la cantidad contenida:**

- envases con 1 frasco gotero con 10, 20, 40 ml.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-84977335- FINADIET - Rotulo primario gotas 100 mg - Certificado N38.641.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.05.22 16:21:03 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.05.22 16:21:04 -03:00



**PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO (Estuche)**

**CALMADOR 100**  
**TRAMADOL, clorhidrato 10%**  
Solución oral – Gotas **100 mg/ml**

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

Contenido: 1 frasco gotero con 10 ml

Industria Argentina



**Fórmula**

Cada 100 ml de 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.

**Lea la Información para el Paciente que se encuentra dentro de este envase.**

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

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**

Elaboración: H. Yrigoyen 3769/71, C.A.B.A., Calle 23, esq. 66, Villa Zagala, San Martín, Pcia. Bs. As, Fraga 1274/6 y Guevara 1357/9, C.A.B.A., Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 38.641

Dirección Técnica: Diego Saubermann, Farmacéutico

**FINADIET S.A.C.I.F.I.**

Hipólito Yrigoyen 3769/71, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Lote:

Vence:

**El mismo texto corresponde para los diferentes contenidos por unidad de venta, solo cambia la cantidad contenida:**

- envases con 1 frasco gotero con 10, 20, 40 ml.





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-84977335- FINADIET - Rotulo secundario gotas 100 mg - Certificado N38.641

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.05.22 16:19:04 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.05.22 16:19:05 -03:00



**PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO (Etiqueta)**

**CALMADOR**

**TRAMADOL HCl**

Solución inyectable 50 mg/1 ml

vía SC - IM - IV

**Cont. neto: 1 ml**



Cert. N° 38.641

L:

V:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-84977335- FINADIET - Rotulo primario solucion inyectable 50 mg - Certificado N38.641

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.05.22 16:20:43 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.05.22 16:20:44 -03:00



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO (Estuche)

**CALMADOR**

**TRAMADOL HCl**

Solución inyectable 50 mg/1 ml  
administración vía **SC – IM – IV**

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

**Contenido: 1 ampolla con 1 ml**

Industria Argentina



**Fórmula**

Cada ampolla (o jeringa) prellenada 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

**Lea la Información para el Paciente que se encuentra dentro de este envase.**

**Conservar a temperatura ambiente entre 15° 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.

**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**

Elaboración: Gregorio Araoz de Lamadrid 1383/85, C.A.B.A., Gral. Martín, Rodríguez 4085, Ituzaingó - Pcia. Bs. As.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 38.641

Dirección Técnica: Diego Saubermann, Farmacéutico

**FINADIET S.A.C.I.F.I.**

Hipólito Yrigoyen 3769/71, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Lote:

Vence:

**El mismo texto corresponde para los diferentes contenidos por unidad de venta, solo cambia la cantidad contenida:**

- Envases con 1, 3, 5 y 6 ampollas. 50 y 100 ampollas de Uso Hospitalario Exclusivo.
- Envases con 1, 3 y 5 jeringas prellenadas. 50 y 100 jeringas prellenadas de Uso Hospitalario Exclusivo.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-84977335- FINADIET - Rotulo secundario solucion inyectable 50 mg - Certificado N38.641.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.05.22 16:18:44 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.05.22 16:18:45 -03:00



**PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO (Etiqueta – grabado ampolla)**

**CALMADOR 100**  
**TRAMADOL HCl 100 mg/2 ml**  
Solución inyectable - vía SC - IM – IV

**Cont. neto: 2 ml**



Cert. N° 38.641

L:  
V:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-84977335- FINADIET - Rotulo primario solucion inyectable 100 mg - Certificado N38.641

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.05.22 16:20:25 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.05.22 16:20:25 -03:00



## PROYECTO DE PROSPECTO

Industria Argentina

**CALMADOR**  
**TRAMADOL Clorhidrato 50 mg**  
**Comprimidos - administración vía oral**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

### FÓRMULAS

Cada comprimido contiene:

Tramadol clorhidrato 50 mg

Excipientes: almidón de maíz; almidón pregelatinizado; povidona; croscarmelosa sódica; estearato de magnesio; eritrosina; lactosa monohidrato.

### 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 400mg 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**

Tras la administración oral, el tramadol se absorbe rápida y casi completamente. Tras la administración oral en forma de cápsulas o comprimidos, el tramadol aparece en el plasma en un plazo de 15 a 45 minutos, alcanzando las concentraciones plasmáticas máximas en una media de 2 horas. La biodisponibilidad media del tramadol por vía oral es de aproximadamente el 68% después de una sola dosis y aumenta hasta el 90-100% en las administraciones múltiples.

La vida media de absorción del tramadol por vía oral (formulación de dosis sólida) es de  $0,38 \pm 0,18$  horas, con una concentración plasmática máxima de  $280 \pm 49$  ng/ml 2 horas después de la administración oral de 100 mg de tramadol (formulación de dosis sólida). El tramadol tiene una alta afinidad tisular con un volumen aparente de distribución de 306 litros tras la administración oral en voluntarios sanos.

El tramadol sufre un metabolismo hepático y aproximadamente el 85% de una dosis oral se metaboliza en voluntarios jóvenes sanos. El tramadol se biotransforma principalmente por n- y o-desmetilación y por glucuronidación de los productos de o-desmetilación. Hasta ahora se han identificado once metabolitos en el hombre.

Sólo un metabolito, el o-desmetil tramadol (m1), es farmacológicamente activo y presenta actividad analgésica. La vida media de eliminación del tramadol tras su administración oral es de 5 a 6 horas. Aproximadamente el 90% de una dosis oral se excreta por los riñones.

La inhibición de una o ambas isoenzimas del citocromo p450, cyp3a4 y cyp2d6, que participan en la biotransformación del tramadol, puede afectar a la concentración plasmática del tramadol o de su metabolito activo.

**Efecto de la edad:** la farmacocinética del tramadol muestra poca dependencia de la edad en voluntarios de hasta 75 años. En los voluntarios mayores de 75 años, la semivida de eliminación terminal fue de  $7,0 \pm 1,6$  h, en comparación con  $6,0 \pm 1,5$  h en los voluntarios jóvenes tras la administración oral.

### **Población pediátrica**

La farmacocinética del tramadol y del o-desmetiltramadol tras la administración oral de una y varias dosis a sujetos de 1 a 16 años de edad fue, en general, similar a la de los adultos cuando se ajustó la dosis según el peso corporal, pero con una mayor variabilidad entre sujetos en los niños de 8 años o menos.

En niños menores de 1 año, se ha investigado la farmacocinética del tramadol y del o-desmetiltramadol, pero no se ha caracterizado completamente. La información de los estudios que incluyen a este grupo de edad indica que la tasa de formación de o-desmetiltramadol a través del cyp2d6 aumenta continuamente en los neonatos, y se supone que los niveles adultos de actividad del cyp2d6 se alcanzan aproximadamente al año de edad. Además, la inmadurez de los sistemas de glucuronidación y la inmadurez de la función renal pueden dar lugar a una lenta eliminación y acumulación de o-desmetiltramadol en niños menores de 1 año.

**Efecto de la insuficiencia hepática o renal:** dado que tanto el tramadol como su metabolito farmacológicamente activo, el o-desmetiltramadol, se eliminan tanto por vía metabólica como por vía renal, la vida media terminal de eliminación ( $t_{1/2}$ ) puede prolongarse en pacientes con disfunción hepática o renal. Sin embargo, el aumento de  $t_{1/2}$  es relativamente pequeño si cualquiera de los dos órganos excretores funciona normalmente. En los pacientes con cirrosis hepática, el  $t_{1/2}$  medio del tramadol fue de  $13,3 \pm 4,9$  horas. En los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina  $<5$  ml/min) el  $t_{1/2}$  del tramadol fue de  $11,0 \pm 3,2$  horas y el de m1 de  $16,9 \pm 3,0$  horas. Los valores extremos observados hasta la fecha son 22,3 horas (tramadol) y 36,0 horas (m1) en los pacientes con cirrosis hepática y 19,5 horas (tramadol) y 43,2 horas (m1) en los pacientes con insuficiencia renal.

### **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 clorhidrato de tramadol en ratas y ratones. El estudio en ratas no mostró evidencia de incremento, relacionado con la sustancia, de la incidencia de tumores. En el estudio realizado con ratones se 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**

#### **Posología**

La dosis de Calmador comprimidos 50 mg debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad de cada paciente. Por lo general, debe seleccionarse la menor dosis efectiva para la analgesia.

#### **La dosis para adultos y adolescentes mayores de 12 años es:**

Para el dolor agudo - suele ser necesaria una dosis inicial de 100 mg. A ésta le pueden seguir dosis de 50 mg o 100 mg con una frecuencia no superior a 4 horas, y la duración del tratamiento debe ajustarse a la necesidad clínica.

Para el dolor asociado a afecciones crónicas, utilizar una dosis inicial de 50 mg y luego ajustar la dosis en función de la gravedad del dolor. La necesidad de continuar el tratamiento debe evaluarse a intervalos regulares, ya que se han notificado síntomas de abstinencia y dependencia, aunque raramente (ver sección Advertencias y Precauciones).

No debe superarse una dosis oral diaria total de 400 mg, salvo en circunstancias clínicas especiales.

#### **Población pediátrica**

Calmador comprimidos 50 mg no debe ser tomado por niños menores de 12 años, ya que no se ha establecido su seguridad y eficacia.

#### **Pacientes de edad avanzada:**

Normalmente es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de hasta 75 años de edad sin insuficiencia hepática o

renal clínicamente manifiesta. En pacientes ancianos de más de 75 años la eliminación puede ser prolongada. Por lo tanto, si es necesario, el intervalo de dosificación debe ampliarse según las necesidades del paciente.

**Pacientes con insuficiencia renal o hepática:**

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática la eliminación de tramadol 50 mg se retrasa. En estos pacientes debe considerarse cuidadosamente la prolongación de los intervalos de dosificación según los requerimientos del paciente.

- en el caso de un aclaramiento de creatinina <30 ml/min, la dosis debe aumentarse a intervalos de 12 horas.
- para un aclaramiento de creatinina <10 ml/min (insuficiencia renal grave) no se recomienda Calmador comprimidos.

El tramadol se elimina muy lentamente por hemodiálisis o hemofiltración y, por lo tanto, la dosificación post-diálisis para mantener la analgesia suele ser innecesaria.

**Modo de administración**

Los comprimidos deben tomarse enteras con suficiente líquido, independientemente de las comidas.

Trague los comprimidos enteros con un poco de agua sin masticar.

**CONTRAINDICACIONES**

- con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- en situaciones de intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicótropos,
- en pacientes en tratamiento con inhibidores de la MAO o que los hayan tomado durante los últimos 14 días (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción),
- en pacientes que presentan epilepsia que no esté controlada adecuadamente con tratamiento,
- para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides.
- 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**

**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 benzodiazepinas o medicamentos relacionados:**

El uso concomitante de Calmador y medicamentos sedantes como las benzodiazepinas 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 comprimidos 50 mg 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:

<b>Población</b>	<b>Prevalencia %</b>
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 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.

### **Población pediátrica**

#### **Uso postoperatorio en niños**

En la literatura publicada se ha informado de 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 nitroso 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.

### **Precauciones de los excipientes**

Este medicamento contiene Eritrosina como colorante.

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.

### **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 benzodiazepinas 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, tetrahidrocannabinol) 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.

**No conduzca hasta que sepa cómo le afecta el medicamento.**

### 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:  $\geq 1/10$ ; Frecuentes:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; Poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ; Raras:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ; Muy raras:  $< 1/10.000$ ; Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Sistema	Frecuencia	Reacciones Adversas
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	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
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	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, hipercinesia, 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.

<b>Trastornos cardiacos</b>	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
<b>Trastornos vasculares</b>	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
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	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
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Raras	alteraciones del apetito
	No conocida	hipogluceemia
<b>Trastornos oculares</b>	Raras	miosis, midriasis, visión borrosa
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Muy frecuente	náuseas
	Frecuentes	vómitos, sequedad de boca, estreñimiento
	Poco frecuentes	arcadas, malestar gastrointestinal (sensación de presión en el estómago, hinchazón), diarrea
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Frecuentes	hiperhidrosis
	Poco frecuentes	reacciones dérmicas (por ejemplo, prurito, erupción cutánea, urticaria)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	Raras	debilidad motora
<b>Trastornos hepato biliares</b>	No conocida	se ha observado un incremento de las enzimas hepáticas coincidiendo con el uso terapéutico de tramadol
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Raras	trastornos de la micción (disuria y retención urinaria).
<b>Trastornos del sistema inmune</b>	Raras	reacciones alérgicas (por ejemplo, disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Frecuentes	fatiga
<b>Exploraciones complementarias</b>	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](http://www.finadiet.com.ar), y/o a través del sistema nacional de farmacovigilancia, en la página de ANMAT. <http://rea.anmat.gob.ar/Home>

**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" 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.**

## **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN**

**Conservar a temperatura ambiente entre 15 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.

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

## **PRESENTACIONES**

Envases con 6, 10, 20, 30 y 50 comprimidos. 500 y 1000 comprimidos de Uso Hospitalario Exclusivo



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 N° .....

**FINADIET S.A.C.I.F.I.**

Hipólito Yrigoyen 3769/71 (C1208ABE), Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. (011) 4981-5444/5544

[www.finadiet.com.ar](http://www.finadiet.com.ar)



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-84977335- FINADIET - Prospectos Comprimidos - Certificado N38.641.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.05.22 16:23:13 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.05.22 16:23:15 -03:00



## PROYECTO DE PROSPECTO

Industria Argentina

### CALMADOR CB

#### TRAMADOL CLORHIDRATO 50 mg

Cápsulas blandas – administración vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

### FÓRMULA

Cada cápsula blanda contiene:

Tramadol clorhidrato 50 mg

Excipientes: propilenglicol, povidona, polietilenglicol, gelatina, sorbitol/sorbitan, glicerina, agua purificada, rojo allura.

### Descripción de la especialidad

Cápsula de gelatina blanda oval, color rojo translúcido, superficie lisa.

### 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 con tramadol han sido investigados en ensayos clínicos en los que han participado 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 traumatismos, 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

Tras la administración oral, el tramadol se absorbe rápida y casi completamente. Tras la administración oral en forma de cápsulas, el tramadol aparece en el plasma en un plazo de 15 a 45 minutos, alcanzando las concentraciones plasmáticas máximas en una media de 2 horas. La biodisponibilidad media del tramadol por vía oral es de aproximadamente el 68% después de una sola dosis y aumenta hasta el 90-100% en las administraciones múltiples. La vida media de absorción del tramadol por vía oral (formulación de dosis sólida) es de  $0,38 \pm 0,18$  horas, con una concentración plasmática máxima de  $280 \pm 49$  ng/ml 2 horas después de la administración oral de 100 mg de tramadol (formulación de dosis sólida). El tramadol tiene una alta afinidad tisular con un volumen aparente de distribución de 306 litros tras la administración oral en voluntarios sanos.

El tramadol sufre un metabolismo hepático y aproximadamente el 85% de una dosis oral se metaboliza en voluntarios jóvenes sanos. El tramadol se biotransforma principalmente por n- y o-desmetilación y por glucuronidación de los productos de o-desmetilación. Hasta ahora se han identificado once metabolitos en el hombre.

Sólo un metabolito, el o-demetil tramadol (m1), es farmacológicamente activo y presenta actividad analgésica. La vida media de eliminación del tramadol tras su administración oral es de 5 a 6 horas. Aproximadamente el 90% de una dosis oral se excreta por los riñones.

La inhibición de una o ambas isoenzimas del citocromo P450, CYP3A4 y CYP2D6, que participan en la biotransformación del tramadol, puede afectar a la concentración plasmática del tramadol o de su metabolito activo.

**Efecto de la edad:** la farmacocinética del tramadol muestra poca dependencia de la edad en voluntarios de hasta 75 años. En los voluntarios mayores de 75 años, la semivida de eliminación terminal fue de  $7,0 \pm 1,6$  h, en comparación con  $6,0 \pm 1,5$  h en los voluntarios jóvenes tras la administración oral.

### Población pediátrica

La farmacocinética del tramadol y del o-desmetiltramadol tras la administración oral de una y varias dosis a sujetos de 1 a 16 años de edad fue, en general, similar a la de los adultos cuando se ajustó la dosis según el peso corporal, pero con una mayor variabilidad entre sujetos en los niños de 8 años o menos.

En niños menores de 1 año, se ha investigado la farmacocinética del tramadol y del o-desmetiltramadol, pero no se ha caracterizado completamente. La información de los estudios que incluyen a este grupo de edad indica que la tasa de formación de o-desmetiltramadol a través del CYP2D6 aumenta continuamente en los neonatos, y se supone que los niveles adultos de actividad del CYP2D6 se alcanzan aproximadamente al año de edad. Además, la inmadurez de los sistemas de glucuronidación y la inmadurez de la función renal pueden dar lugar a una lenta eliminación y acumulación de o-desmetiltramadol en niños menores de 1 año.

**Efecto de la insuficiencia hepática o renal:** dado que tanto el tramadol como su metabolito farmacológicamente activo, el o-desmetiltramadol, se eliminan tanto por vía metabólica como por vía renal, la vida media terminal de eliminación ( $t_{1/2}$ ) puede prolongarse en pacientes con disfunción hepática o renal. Sin embargo, el aumento de  $t_{1/2}$  es relativamente pequeño si cualquiera de los dos órganos excretores funciona normalmente. En los pacientes con cirrosis hepática, el  $t_{1/2}$  medio del tramadol fue de  $13,3 \pm 4,9$  horas. En los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina  $<5$  ml/min) el  $t_{1/2}$  del tramadol fue de  $11,0 \pm 3,2$  horas y el de m1 de  $16,9 \pm 3,0$  horas. Los valores extremos observados hasta la fecha son 22,3 horas (tramadol) y 36,0 horas (m1) en los pacientes con cirrosis hepática y 19,5 horas (tramadol) y 43,2 horas (m1) en los pacientes con insuficiencia renal.

### 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 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 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 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 el conocimiento actual, tramadol puede ser considerado como una sustancia sin efectos mutagénicos.

**Carcinogénesis.** Se han realizado estudios sobre el potencial cancerígeno de tramadol en ratas y ratones. El estudio en ratas no mostró evidencia de incremento, relacionado con la sustancia, de la incidencia de tumores. En el estudio realizado con ratones se 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 - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

### **Posología**

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

#### **La dosis para adultos y adolescentes mayores de 12 años es:**

Para el dolor agudo - suele ser necesaria una dosis inicial de 100 mg. A ésta le pueden seguir dosis de 50 mg o 100 mg con una frecuencia no superior a 4 horas, y la duración del tratamiento debe ajustarse a la necesidad clínica.

Para el dolor asociado a afecciones crónicas, utilizar una dosis inicial de 50 mg y luego ajustar la dosis en función de la gravedad del dolor. La necesidad de continuar el tratamiento debe evaluarse a intervalos regulares, ya que se han notificado síntomas de abstinencia y dependencia, aunque raramente (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

No debe superarse una dosis oral diaria total de 400 mg, salvo en circunstancias clínicas especiales.

#### **Población pediátrica**

Calmador CB no debe ser tomado por niños menores de 12 años, ya que no se ha establecido su seguridad y eficacia.

#### **Pacientes de edad avanzada:**

Normalmente es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de hasta 75 años de edad sin insuficiencia hepática o renal clínicamente manifiesta. En pacientes ancianos de más de 75 años la eliminación puede ser prolongada. Por lo tanto, si es necesario, el intervalo de dosificación debe ampliarse según las necesidades del paciente.

#### **Pacientes con insuficiencia renal o hepática:**

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática la eliminación de tramadol se retrasa. En estos pacientes debe

considerarse cuidadosamente la prolongación de los intervalos de dosificación según los requerimientos del paciente.

- en el caso de un aclaramiento de creatinina <30 ml/min, la dosis debe aumentarse a intervalos de 12 horas.
- para un aclaramiento de creatinina <10 ml/min (insuficiencia renal grave) no se recomienda Calmador CB.

El tramadol se elimina muy lentamente por hemodiálisis o hemofiltración y, por lo tanto, la dosificación post-diálisis para mantener la analgesia suele ser innecesaria.

### **Modo de administración**

Las cápsulas deben tomarse enteras con suficiente líquido, independientemente de las comidas.

Trague las cápsulas enteras con un poco de agua sin masticar.

### **CONTRAINDICACIONES**

- con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- en situaciones de intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicótopos,
- en pacientes en tratamiento con inhibidores de la MAO o que los hayan tomado durante los últimos 14 días (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción),
- en pacientes que presentan epilepsia que no esté controlada adecuadamente con tratamiento,
- para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides.
- 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**

#### **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 benzodiazepinas o medicamentos relacionados:**

El uso concomitante de Calmador CB y medicamentos sedantes como las benzodiazepinas 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 CB 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 CB 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:



<b>Población</b>	<b>Prevalencia %</b>
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).

### **Población pediátrica**

#### **Uso postoperatorio en niños**

En la literatura publicada se ha informado de 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 CB debe utilizarse con precaución.

En la actualidad, Calmador CB 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 nitroso 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 CB a pacientes con depresión respiratoria existente o a pacientes que toman fármacos depresores del SNC concomitantes.

### **Precauciones de los excipientes**

Las cápsulas blandas contienen el colorante azoico rojo allura (E129), que puede causar reacciones alérgicas.

### **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 CB 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 benzodiazepinas 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, tetrahidrocannabinol) 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 CB 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 CB 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 CB 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.

**No conduzca hasta que sepa cómo le afecta el medicamento.**

## 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 ( $\geq 1/10$ ), Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ), Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ), Muy raras ( $<1/10.000$ ), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema	Frecuencia	Reacciones Adversas
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	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
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	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, hipercinesia, 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.
<b>Trastornos cardiacos</b>	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
<b>Trastornos vasculares</b>	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

<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	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
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Raras	alteraciones del apetito
	No conocida	hipoglucemia
<b>Trastornos oculares</b>	Raras	miosis, midriasis, visión borrosa
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Muy frecuente	náuseas
	Frecuentes	vómitos, sequedad de boca, estreñimiento
	Poco frecuentes	arcadas, malestar gastrointestinal (sensación de presión en el estómago, hinchazón), diarrea
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Frecuentes	hiperhidrosis
	Poco frecuentes	reacciones dérmicas (por ejemplo, prurito, erupción cutánea, urticaria)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	Raras	debilidad motora
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	No conocida	se ha observado un incremento de las enzimas hepáticas coincidiendo con el uso terapéutico de tramadol
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Raras	trastornos de la micción (disuria y retención urinaria).
<b>Trastornos del sistema inmune</b>	Raras	reacciones alérgicas (por ejemplo, disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Frecuentes	fatiga
<b>Exploraciones complementarias</b>	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](http://www.finadiet.com.ar), y/o a través del sistema nacional de farmacovigilancia, en la página de ANMAT. <http://rea.anmat.gob.ar/Home>

**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, solo 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 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.

**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 en su envase original, en lugar seco, a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C.**

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.

### **PRESENTACIONES**

**Envases con 10, 20 y 30 cápsulas blandas.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 38.641

Dirección Técnica: Diego F. Saubermann. Farmacéutico.

Fecha última revisión: v02/nov22 aprobado por Disposición ANMAT N° \_\_\_\_\_



**FINADIET S.A.C.I.F.I.**

Hipólito Yrigoyen 3769/71 (C1208ABE). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

TE: (011) 4981-5444/5544/5644

[www.finadiet.com.ar](http://www.finadiet.com.ar)



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-84977335- FINADIET - Prospectos CB - Certificado N38.641

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.05.22 16:23:39 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.05.22 16:23:40 -03:00



## PROYECTO DE PROSPECTO

Industria Argentina

**CALMADOR**  
**TRAMADOL Clorhidrato 50 mg**  
**Comprimidos - administración vía oral**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

### FÓRMULAS

Cada comprimido contiene:

Tramadol clorhidrato 50 mg

Excipientes: almidón de maíz; almidón pregelatinizado; povidona; croscarmelosa sódica; estearato de magnesio; eritrosina; lactosa monohidrato.

### 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 400mg 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**

Tras la administración oral, el tramadol se absorbe rápida y casi completamente. Tras la administración oral en forma de cápsulas o comprimidos, el tramadol aparece en el plasma en un plazo de 15 a 45 minutos, alcanzando las concentraciones plasmáticas máximas en una media de 2 horas. La biodisponibilidad media del tramadol por vía oral es de aproximadamente el 68% después de una sola dosis y aumenta hasta el 90-100% en las administraciones múltiples.

La vida media de absorción del tramadol por vía oral (formulación de dosis sólida) es de  $0,38 \pm 0,18$  horas, con una concentración plasmática máxima de  $280 \pm 49$  ng/ml 2 horas después de la administración oral de 100 mg de tramadol (formulación de dosis sólida). El tramadol tiene una alta afinidad tisular con un volumen aparente de distribución de 306 litros tras la administración oral en voluntarios sanos.

El tramadol sufre un metabolismo hepático y aproximadamente el 85% de una dosis oral se metaboliza en voluntarios jóvenes sanos. El tramadol se biotransforma principalmente por n- y o-desmetilación y por glucuronidación de los productos de o-desmetilación. Hasta ahora se han identificado once metabolitos en el hombre.

Sólo un metabolito, el o-desmetil tramadol (m1), es farmacológicamente activo y presenta actividad analgésica. La vida media de eliminación del tramadol tras su administración oral es de 5 a 6 horas. Aproximadamente el 90% de una dosis oral se excreta por los riñones.

La inhibición de una o ambas isoenzimas del citocromo p450, cyp3a4 y cyp2d6, que participan en la biotransformación del tramadol, puede afectar a la concentración plasmática del tramadol o de su metabolito activo.

**Efecto de la edad:** la farmacocinética del tramadol muestra poca dependencia de la edad en voluntarios de hasta 75 años. En los voluntarios mayores de 75 años, la semivida de eliminación terminal fue de  $7,0 \pm 1,6$  h, en comparación con  $6,0 \pm 1,5$  h en los voluntarios jóvenes tras la administración oral.

### **Población pediátrica**

La farmacocinética del tramadol y del o-desmetiltramadol tras la administración oral de una y varias dosis a sujetos de 1 a 16 años de edad fue, en general, similar a la de los adultos cuando se ajustó la dosis según el peso corporal, pero con una mayor variabilidad entre sujetos en los niños de 8 años o menos.

En niños menores de 1 año, se ha investigado la farmacocinética del tramadol y del o-desmetiltramadol, pero no se ha caracterizado completamente. La información de los estudios que incluyen a este grupo de edad indica que la tasa de formación de o-desmetiltramadol a través del cyp2d6 aumenta continuamente en los neonatos, y se supone que los niveles adultos de actividad del cyp2d6 se alcanzan aproximadamente al año de edad. Además, la inmadurez de los sistemas de glucuronidación y la inmadurez de la función renal pueden dar lugar a una lenta eliminación y acumulación de o-desmetiltramadol en niños menores de 1 año.

**Efecto de la insuficiencia hepática o renal:** dado que tanto el tramadol como su metabolito farmacológicamente activo, el o-desmetiltramadol, se eliminan tanto por vía metabólica como por vía renal, la vida media terminal de eliminación ( $t_{1/2}$ ) puede prolongarse en pacientes con disfunción hepática o renal. Sin embargo, el aumento de  $t_{1/2}$  es relativamente pequeño si cualquiera de los dos órganos excretores funciona normalmente. En los pacientes con cirrosis hepática, el  $t_{1/2}$  medio del tramadol fue de  $13,3 \pm 4,9$  horas. En los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina  $<5$  ml/min) el  $t_{1/2}$  del tramadol fue de  $11,0 \pm 3,2$  horas y el de m1 de  $16,9 \pm 3,0$  horas. Los valores extremos observados hasta la fecha son 22,3 horas (tramadol) y 36,0 horas (m1) en los pacientes con cirrosis hepática y 19,5 horas (tramadol) y 43,2 horas (m1) en los pacientes con insuficiencia renal.

### **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 clorhidrato de tramadol en ratas y ratones. El estudio en ratas no mostró evidencia de incremento, relacionado con la sustancia, de la incidencia de tumores. En el estudio realizado con ratones se 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**

#### **Posología**

La dosis de Calmador comprimidos 50 mg debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad de cada paciente. Por lo general, debe seleccionarse la menor dosis efectiva para la analgesia.

#### **La dosis para adultos y adolescentes mayores de 12 años es:**

Para el dolor agudo - suele ser necesaria una dosis inicial de 100 mg. A ésta le pueden seguir dosis de 50 mg o 100 mg con una frecuencia no superior a 4 horas, y la duración del tratamiento debe ajustarse a la necesidad clínica.

Para el dolor asociado a afecciones crónicas, utilizar una dosis inicial de 50 mg y luego ajustar la dosis en función de la gravedad del dolor. La necesidad de continuar el tratamiento debe evaluarse a intervalos regulares, ya que se han notificado síntomas de abstinencia y dependencia, aunque raramente (ver sección Advertencias y Precauciones).

No debe superarse una dosis oral diaria total de 400 mg, salvo en circunstancias clínicas especiales.

#### **Población pediátrica**

Calmador comprimidos 50 mg no debe ser tomado por niños menores de 12 años, ya que no se ha establecido su seguridad y eficacia.

#### **Pacientes de edad avanzada:**

Normalmente es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de hasta 75 años de edad sin insuficiencia hepática o

renal clínicamente manifiesta. En pacientes ancianos de más de 75 años la eliminación puede ser prolongada. Por lo tanto, si es necesario, el intervalo de dosificación debe ampliarse según las necesidades del paciente.

**Pacientes con insuficiencia renal o hepática:**

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática la eliminación de tramadol 50 mg se retrasa. En estos pacientes debe considerarse cuidadosamente la prolongación de los intervalos de dosificación según los requerimientos del paciente.

- en el caso de un aclaramiento de creatinina <30 ml/min, la dosis debe aumentarse a intervalos de 12 horas.
- para un aclaramiento de creatinina <10 ml/min (insuficiencia renal grave) no se recomienda Calmador comprimidos.

El tramadol se elimina muy lentamente por hemodiálisis o hemofiltración y, por lo tanto, la dosificación post-diálisis para mantener la analgesia suele ser innecesaria.

**Modo de administración**

Los comprimidos deben tomarse enteras con suficiente líquido, independientemente de las comidas.

Trague los comprimidos enteros con un poco de agua sin masticar.

**CONTRAINDICACIONES**

- con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- en situaciones de intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicótropos,
- en pacientes en tratamiento con inhibidores de la MAO o que los hayan tomado durante los últimos 14 días (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción),
- en pacientes que presentan epilepsia que no esté controlada adecuadamente con tratamiento,
- para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides.
- 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**

**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 benzodiazepinas o medicamentos relacionados:**

El uso concomitante de Calmador y medicamentos sedantes como las benzodiazepinas 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 comprimidos 50 mg 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:

<b>Población</b>	<b>Prevalencia %</b>
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 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.

### **Población pediátrica**

#### **Uso postoperatorio en niños**

En la literatura publicada se ha informado de 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 nitroso 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.

### **Precauciones de los excipientes**

Este medicamento contiene Eritrosina como colorante.

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.

### **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 benzodiazepinas 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, tetrahidrocannabinol) 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.

**No conduzca hasta que sepa cómo le afecta el medicamento.**

### 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:  $\geq 1/10$ ; Frecuentes:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; Poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ; Raras:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ; Muy raras:  $< 1/10.000$ ; Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Sistema	Frecuencia	Reacciones Adversas
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	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
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	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, hipercinesia, 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.

<b>Trastornos cardiacos</b>	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
<b>Trastornos vasculares</b>	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
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	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
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Raras	alteraciones del apetito
	No conocida	hipogluceemia
<b>Trastornos oculares</b>	Raras	miosis, midriasis, visión borrosa
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Muy frecuente	náuseas
	Frecuentes	vómitos, sequedad de boca, estreñimiento
	Poco frecuentes	arcadas, malestar gastrointestinal (sensación de presión en el estómago, hinchazón), diarrea
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Frecuentes	hiperhidrosis
	Poco frecuentes	reacciones dérmicas (por ejemplo, prurito, erupción cutánea, urticaria)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	Raras	debilidad motora
<b>Trastornos hepato biliares</b>	No conocida	se ha observado un incremento de las enzimas hepáticas coincidiendo con el uso terapéutico de tramadol
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Raras	trastornos de la micción (disuria y retención urinaria).
<b>Trastornos del sistema inmune</b>	Raras	reacciones alérgicas (por ejemplo, disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Frecuentes	fatiga
<b>Exploraciones complementarias</b>	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](http://www.finadiet.com.ar), y/o a través del sistema nacional de farmacovigilancia, en la página de ANMAT. <http://rea.anmat.gob.ar/Home>

**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" 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.**

## **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN**

**Conservar a temperatura ambiente entre 15 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.

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

## **PRESENTACIONES**

Envases con 6, 10, 20, 30 y 50 comprimidos. 500 y 1000 comprimidos de Uso Hospitalario Exclusivo



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 N° .....

**FINADIET S.A.C.I.F.I.**

Hipólito Yrigoyen 3769/71 (C1208ABE), Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. (011) 4981-5444/5544

[www.finadiet.com.ar](http://www.finadiet.com.ar)



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-84977335- FINADIET - Prospectos Comprimidos - Certificado N38.641.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.05.22 16:23:13 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.05.22 16:23:15 -03:00

## PROYECTO DE PROSPECTO

Industria Argentina

<b>CALMADOR</b>	<b>CALMADOR 100</b>
<b>TRAMADOL Clorhidrato</b>	
<b>Gotas 50 mg/ml</b>	<b>Gotas 100 mg/ml</b>
<b>Administración vía oral</b>	

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.

1ml 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 400mg 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 el 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 ( $V_{d,\beta}=203 \pm 40$  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  $t_{1/2,\beta}$  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 orina. 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  $t_{1/2,\beta}$  (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  $13,3 \pm 4,9$  h (tramadol) y  $18,5 \pm 9,4$  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  $11 \pm 3,2$  h y  $16,9 \pm 3$ ; 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 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 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**

**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 clorhidrato de tramadol en ratas y ratones. El estudio en ratas no mostró evidencia de incremento, relacionado con la sustancia, de la incidencia de tumores. En el estudio realizado con ratones se 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 de 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 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 la los opiáceos (ver sección Advertencias y Precauciones)
- intoxicación aguda originadas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opiáceos 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**

### **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 Zamadol Cápsulas 50 mg 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:

<b>Población</b>	<b>Prevalencia %</b>
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 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.

### **Población pediátrica**

#### **Uso postoperatorio en niños**

En la literatura publicada se ha informado de 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 nitroso 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 benzodiazepinas 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

tríclicos, los antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral de convulsión (como bupropión, mirtazapina, tetrahidrocannabinol) 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 antidepressivo. 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:  $\geq 1/10$ ; Frecuentes:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; Poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ; Raras:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ; Muy raras:  $< 1/10.000$ ; Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Sistema	Frecuencia	Reacciones Adversas
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	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
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	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, hipercinesia, 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.
<b>Trastornos cardiacos</b>	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
<b>Trastornos vasculares</b>	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
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	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
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Raras	alteraciones del apetito
	No conocida	hipoglucemia
<b>Trastornos oculares</b>	Raras	miosis, midriasis, visión borrosa
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Muy frecuente	náuseas
	Frecuentes	vómitos, sequedad de boca, estreñimiento
	Poco frecuentes	arcadas, malestar gastrointestinal (sensación de presión en el estómago, hinchazón), diarrea
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Frecuentes	hiperhidrosis
	Poco frecuentes	reacciones dérmicas (por ejemplo, prurito, erupción cutánea, urticaria)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	Raras	debilidad motora
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	No conocida	se ha observado un incremento de las enzimas hepáticas coincidiendo con el uso terapéutico de tramadol
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Raras	trastornos de la micción (disuria y retención urinaria).
<b>Trastornos del sistema inmune</b>	Raras	reacciones alérgicas (por ejemplo, disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Frecuentes	fatiga
<b>Exploraciones complementarias</b>	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](http://www.finadiet.com.ar), y/o a través del sistema nacional de farmacovigilancia, en la página de ANMAT. <http://rea.anmat.gob.ar/Home>

**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" 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 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 – 100 mg/ml:** envases con 10, 20, y 40 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 N° .....



**FINADIET S.A.C.I.F.I.**

Hipólito Yrigoyen 3769/71 (C1208ABE), Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. (011) 4981-5444/5544

[www.finadiet.com.ar](http://www.finadiet.com.ar)



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-84977335- FINADIET - Prospectos gotas - Certificado N°38.641

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.05.22 16:22:46 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.05.22 16:22:48 -03:00



PROYECTO DE PROSPECTO

Industria Argentina

**CALMADOR** | **CALMADOR 100**  
**TRAMADOL Clorhidrato**  
**Solución Inyectable 50 mg/1ml** | **Solución Inyectable 100 mg/2 ml**  
**Administración vía SC – IM - IV**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**FÓRMULAS**

Cada ampolla o jeringa prellenada 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

Ampolla ámbar con una solución para inyección de aspecto límpido e incoloro o ligeramente amarilla.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Analgésico opioide de acción central. Código ATC: N02AX02

**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  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$  ( $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ ), con mayor afinidad por los receptores  $\mu$ . Otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina así como la intensificación de la liberación de serotonina.

Tramadol tiene un efecto antitusivo. En contraposición con morfina, durante un amplio intervalo, dosis analgésicas de tramadol no ejercen efecto depresor respiratorio. 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 2000 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 ( $V_{d,\beta} = 203 \pm 40$  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  $C_{máx}$  media de 280 a 208 mcg/L y  $T_{máx}$  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  $t_{1/2,\beta}$  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  $t_{1/2,\beta}$  (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  $13,3 \pm 4,9$  h (tramadol) y  $18,5 \pm 9,4$  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  $11 \pm 3,2$  h y  $16,9 \pm 3$  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 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**

**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 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 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 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.

#### **POSOLÓGIA - 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).

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 clorhidrato tramadol, 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 farmacodinámicas).

#### **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 la 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 benzodiazepinas 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 Sobredosificación), 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.

### **Hiperalgnesia**

La hiperalgnesia 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:

<b>Población</b>	<b>Prevalencia %</b>
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.

### **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 opioide 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 benzodiazepinas 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-HT<sub>3</sub>), 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.

Las frecuencias se definen de la siguiente forma: Muy frecuentes:  $\geq 1/10$ ; Frecuentes:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ , Poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ , Raras:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ , 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	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 Desconocida	Dependencia a droga (ver sección Advertencias y Precauciones)
Trastornos cardiacos	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

<b>Trastornos vasculares</b>	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
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	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
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Raras	alteraciones del apetito
	No conocida	Hipoglucemia
<b>Trastornos oculares</b>	Raras	miosis, midriasis, visión borrosa
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Muy frecuente	náuseas
	Frecuentes	estreñimiento, sequedad de boca, vómitos
	Poco frecuentes	arcadas, malestar gastrointestinal (sensación de presión en el estómago, hinchazón), diarrea
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Frecuentes	hiperhidrosis
	Poco frecuentes	reacciones dérmicas (por ejemplo, prurito, erupción cutánea, urticaria)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	Raras	debilidad motora
<b>Trastornos hepato biliares</b>	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.
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Raras	trastornos de la micción (disuria y retención urinaria).
<b>Trastornos del sistema inmune</b>	Raras	reacciones alérgicas (por ejemplo, disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Frecuentes	fatiga
	Poco frecuente	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).
<b>Investigaciones</b>	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](http://www.finadiet.com.ar), y/o a través del sistema nacional de farmacovigilancia, en la página de ANMAT.

<http://rea.anmat.gob.ar/Home>

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 (jaspiración!), 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 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.**

**"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 15º y 30ºC, 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 1, 3, 5 y 6 ampollas. 50 y 100 ampollas de Uso Hospitalario Exclusivo.

Envases con 1, 3 y 5 jeringas prellenadas. 50 y 100 jeringas prellenadas de Uso Hospitalario Exclusivo.

#### **CALMADOR 100 Solución Inyectable / Tramadol clorhidrato 100 mg**

Envases con 3 y 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 de última revisión: v05/Ago22 – aprobado por Disposición ANMAT N°.....

**FINADIET S.A.C.I.F.I.**

Hipólito Yrigoyen 3769/71 (C1208ABE), Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. (011) 4981-5444/5544

[www.finadiet.com.ar](http://www.finadiet.com.ar)



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-84977335- FINADIET - Prospectos Solucion inyectable - Certificado N38.641

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.05.22 16:22:21 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.05.22 16:22:23 -03:00

<b>CALMADOR</b>		<b>CALMADOR 100</b>
<b>TRAMADOL Clorhidrato</b>		
<b>Solución Inyectable 50 mg/1ml</b>		<b>Solución Inyectable 100 mg/2 ml</b>
<b>Administración vía SC – IM - IV</b>		

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

### FÓRMULAS

Cada ampolla o jeringa prellenada 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

Ampolla ámbar con una solución para inyección de aspecto límpido e incoloro o ligeramente amarilla.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico opioide de acción central. Código ATC: N02AX02

### 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  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$  ( $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ ), con mayor afinidad por los receptores  $\mu$ . Otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina así como la intensificación de la liberación de serotonina.

Tramadol tiene un efecto antitusivo. En contraposición con morfina, durante un amplio intervalo, dosis analgésicas de tramadol no ejercen efecto depresor respiratorio. 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 2000 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 ( $V_{d,\beta} = 203 \pm 40$  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  $C_{máx}$  media de 280 a 208 mcg/L y  $T_{máx}$  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  $t_{1/2,\beta}$  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  $t_{1/2,\beta}$  (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  $13,3 \pm 4,9$  h (tramadol) y  $18,5 \pm 9,4$  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  $11 \pm 3,2$  h y  $16,9 \pm 3$  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 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**

**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 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 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 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.

#### **POSOLÓGIA - 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).

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 clorhidrato tramadol, 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 farmacodinámicas).

#### **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 la 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 benzodiazepinas 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 Sobredosificación), 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.

### **Hiperalgnesia**

La hiperalgnesia 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:

<b>Población</b>	<b>Prevalencia %</b>
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.

### **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 opioide 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 benzodiazepinas 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-HT<sub>3</sub>), 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.

Las frecuencias se definen de la siguiente forma: Muy frecuentes:  $\geq 1/10$ ; Frecuentes:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ , Poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ , Raras:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ , 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	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 Desconocida	Dependencia a droga (ver sección Advertencias y Precauciones)
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
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 frecuente	náuseas
	Frecuentes	estreñimiento, sequedad de boca, vómitos
	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	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.
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 frecuente	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

#### 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](http://www.finadiet.com.ar), y/o a través del sistema nacional de farmacovigilancia, en la página de ANMAT.

<http://rea.anmat.gob.ar/Home>

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 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.**

**"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 15º y 30ºC, 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 1, 3, 5 y 6 ampollas. 50 y 100 ampollas de Uso Hospitalario Exclusivo.

Envases con 1, 3 y 5 jeringas prellenadas. 50 y 100 jeringas prellenadas de Uso Hospitalario Exclusivo.

### **CALMADOR 100 Solución Inyectable / Tramadol clorhidrato 100 mg**

Envases con 3 y 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 de última revisión: v05/Ago22 – aprobado por Disposición ANMAT N°.....

**FINADIET S.A.C.I.F.I.**

Hipólito Yrigoyen 3769/71 (C1208ABE), Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. (011) 4981-5444/5544

[www.finadiet.com.ar](http://www.finadiet.com.ar)



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-84977335- FINADIET - Prospectos Solucion inyectable - Certificado N38.641

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.05.22 16:22:21 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.05.22 16:22:23 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**CALMADOR CB**  
**TRAMADOL CLORHIDRATO 50 mg**  
Cápsulas blandas – administración vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**Lea toda la información para el paciente detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

**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**

**Contenido del prospecto**

1. Qué es y para qué se utiliza CALMADOR CB
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar CALMADOR CB
3. Cómo tomar CALMADOR CB
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de CALMADOR CB
6. Contenido del envase e información adicional

**1. QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA CALMADOR CB**

Calmador CB pertenece a un grupo de medicamentos llamados analgésicos, comúnmente conocidos como analgésicos o calmantes. El principio activo, tramadol clorhidrato, interrumpe los mensajes de dolor que se envían al cerebro, y también actúa en éste para impedir que se sientan los mensajes de dolor. Esto significa que Calmador CB no impide que se produzca el dolor, pero no podrá sentirlo tanto.

Calmador CB se utiliza para aliviar el dolor de moderado a intenso, repentino o de larga duración (por ejemplo, el dolor después de una operación o de una lesión) en adultos y adolescentes a partir de 12 años.

**2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR CALMADOR CB**

**No utilice CALMADOR CB**

- si es alérgico al tramadol, a los opioides, o a alguno de los componentes incluidos en la sección 6, lo que provoca una erupción cutánea, hinchazón de la cara o dificultad para respirar.

- si está tomando también inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) medicamentos utilizados para el tratamiento de la depresión o si los ha tomado en los últimos 14 días antes del tratamiento con Calmador CB (ver sección 2 Uso de Calmador CB con otros medicamentos”);
- sí padece epilepsia y sus crisis convulsivas no están adecuadamente controladas con tratamiento;
- ha bebido suficiente alcohol para sentirse mareado o borracho
- ha tomado más dosis de las prescritas de sus pastillas para dormir, antipsicóticos, antidepresivos (los antipsicóticos y antidepresivos son medicamentos que afectan al estado de ánimo y a las emociones) u otros analgésicos, que pueden ralentizar su respiración y sus reacciones.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar CALMADOR CB:

- sí piensa que tiene dependencia de otros analgésicos (opioides),
- sí presenta trastornos de la conciencia (si piensa que se va a desmayar),
- sí se encuentra en estado de shock (un signo de este estado puede ser el sudor frío),
- sí sufre un aumento de la presión dentro del cráneo (por ej. después de un traumatismo craneoencefálico o enfermedades que afecten el cerebro),
- sí tiene dificultad para respirar,
- sí es epiléptico o padece crisis convulsivas, porque el riesgo de estas crisis puede aumentar,
- sí tiene alguna enfermedad de hígado o de riñón.

### **Trastornos respiratorios relacionados con el sueño**

Calmador CB puede provocar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como apnea del sueño (pausas respiratorias durante el sueño) e hipoxemia relacionada con el sueño (bajo nivel de oxígeno en la sangre). Los síntomas pueden incluir pausas respiratorias durante el sueño, despertares nocturnos debido a la falta de aire, dificultades para mantener el sueño o somnolencia excesiva durante el día. Si usted u otra persona observan estos síntomas, póngase en contacto con su médico. Su médico puede considerar una reducción de la dosis.

### **Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Calmador CB, si**

- ha estado tomando Calmador CB o cualquier otro medicamento que contenga tramadol durante mucho tiempo.
- es adicto a la morfina.
- tiene problemas graves de hígado o riñones.
- ha tenido recientemente una lesión en la cabeza o tiene un dolor de cabeza muy fuerte que le hace sentir mal.
- ha tenido alguna vez convulsiones (ataques) o padece epilepsia.
- tiene asma o problemas para respirar.
- ha sentido recientemente confusión, sueño o desmayo, o se ha desmayado.
- va a someterse a una intervención quirúrgica que requiere anestesia general.
- sufre de depresión y está tomando antidepresivos, ya que algunos de ellos pueden interactuar con el tramadol (véase "Otros medicamentos y Calmador CB").

Si alguno de los casos anteriores se aplica a usted, debe comunicárselo a su médico, ya que puede decidir modificar su tratamiento.

Existe la rara posibilidad de que Calmador CB pueda causar convulsiones (ataques). El riesgo aumenta si se toman

dosis superiores a la máxima diaria y si también está tomando antidepresivos o antipsicóticos.

Si tiene tendencia a la adicción o al abuso de drogas, debe tomar Calmador CB sólo durante períodos cortos. Por favor, informe a su médico sobre esto, ya que puede querer controlar más estrechamente el control de su dolor.

No debe tomar este producto para el tratamiento de los síntomas de abstinencia si es adicto a las drogas.

El tramadol es transformado en el hígado por una enzima. Algunas personas tienen una variación de esta enzima y esto puede afectar a las personas de diferentes maneras. En algunas personas, es posible que no obtengan suficiente alivio del dolor, pero otras tienen más probabilidades de sufrir efectos secundarios graves. Si nota alguno de los siguientes efectos secundarios, debe dejar de tomar este medicamento y acudir inmediatamente al médico: respiración lenta o superficial, confusión, somnolencia, pupilas pequeñas, sensación o malestar, estreñimiento, falta de apetito.

También debe ponerse en contacto con su médico si tiene estos síntomas: fatiga extrema, falta de apetito, dolor abdominal intenso, náuseas, vómitos o presión arterial baja. Esto puede indicar que tiene insuficiencia suprarrenal (niveles bajos de cortisol). Su médico decidirá si necesita tomar un suplemento hormonal.

Existe un pequeño riesgo de que experimente el llamado síndrome de la serotonina, que puede ocurrir después de haber tomado tramadol en combinación con ciertos antidepresivos o tramadol solo.

**Acuda inmediatamente al médico si tiene alguno de los síntomas relacionados con este síndrome grave (véase la sección 4 "Posibles efectos secundarios").**

### **Niños y adolescentes**

Calmador CB no debe ser tomado por niños menores de 12 años.

### **Uso en niños con problemas respiratorios**

No se recomienda el uso de tramadol en niños con problemas respiratorios, ya que los síntomas de toxicidad del tramadol pueden ser peores en estos niños.

### **Toma de Calmador CB con otros medicamentos**

Informe a su médico, farmacéutico o dentista si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

- No tome Calmador CB al mismo tiempo o en los 14 días siguientes a la toma de medicamentos llamados inhibidores de la monoaminoxidasa (moclobemida o fenezelina para la depresión, selegilina para la enfermedad de Parkinson).
- El efecto analgésico de Calmador CB puede debilitarse y/o acortarse si también toma medicamentos que contienen
  - Carbamazepina (utilizada para tratar la epilepsia)
  - Buprenorfina, nalbufina o pentazocina (analgésicos)
  - Ondansetrón (previene las náuseas)
- El riesgo de efectos secundarios aumenta si está tomando ciertos antidepresivos. Calmador CB puede interactuar con estos medicamentos y usted puede experimentar el síndrome de la serotonina (ver sección 4 "Posibles efectos adversos"). El riesgo de efectos secundarios aumenta si está tomando medicamentos que pueden causar convulsiones (ataques), como ciertos antidepresivos o antipsicóticos. El riesgo de sufrir un ataque puede aumentar si toma Calmador CB al mismo tiempo. Su médico le dirá si Calmador CB es adecuado para usted.
- Los medicamentos utilizados para el tratamiento de la epilepsia pueden causar muy raramente convulsiones (ataques), pero si también está tomando Calmador CB la posibilidad de tener una convulsión es más probable. Debe consultar a su médico al respecto.

- Los medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso, como los hipnóticos, los tranquilizantes, los somníferos y los analgésicos, pueden hacer que se sienta más somnoliento o que se desmaye si los toma junto con Calmador CB.
- Anticoagulantes para diluir la sangre, como la warfarina. La eficacia de los medicamentos puede verse alterada si también está tomando Calmador CB.

### **Calmador CB con alimentos, bebidas y alcohol**

Calmador CB debe tomarse con un poco de agua, con o sin una comida. Evite beber alcohol mientras toma este medicamento.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que puede estar embarazada o está planeando tener un bebé, pida consejo a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento. Póngase en contacto con su médico si se queda embarazada durante el tratamiento.

#### **Embarazo**

**No debe tomar Calmador CB durante el embarazo**, ya que el principio activo tramadol atraviesa la placenta, y no se ha establecido su seguridad durante el embarazo. Si padece dolores intensos, debe consultar a su médico tratante, quien debe decidir si puede tomar dosis únicas.

#### **Lactancia**

El tramadol se excreta en la leche materna. Por esta razón, no debe tomar Calmador CB más de una vez durante la lactancia, o bien, si toma Calmador CB más de una vez, debe interrumpir la lactancia.

### **Conducción y uso de máquinas**

Incluso cuando se toma de acuerdo con las instrucciones, Calmador CB puede alterar las reacciones de los conductores, operadores de máquinas y trabajadores sin una sujeción segura. Este efecto puede verse potenciado por el alcohol, al inicio del tratamiento, al cambiar de medicamento y en el uso concomitante de otros depresores del SNC o antihistamínicos. Si los pacientes se ven afectados, se les debe advertir que no conduzcan ni manejen maquinaria.

El medicamento puede afectar a su capacidad para conducir, ya que puede producirle sueño o mareos.

No conduzca mientras esté tomando este medicamento hasta que sepa cómo le afecta.

Hable con su médico o farmacéutico si no está seguro de si es seguro que conduzca mientras toma este medicamento.

### **3. CÓMO TOMAR CALMADOR CB**

Tome siempre este medicamento exactamente como se lo haya indicado su médico. Consulte a su médico si no está seguro.

La dosis habitual es de 1 ó 2 cápsulas blandas cada 4 ó 6 horas.

**Importante: Su médico elegirá la dosis adecuada para usted o su hijo. La dosis debe ajustarse a la intensidad de su dolor y a su sensibilidad individual al dolor. En general, debe tomarse la dosis más baja para aliviar el dolor.**

Trague las cápsulas blandas enteras con un poco de agua sin masticar.

**La dosis para adultos y adolescentes a partir de 12 años es:**



Una o dos cápsulas blandas de Calmador CB (equivalente a 50 – 100 mg de tramadol clorhidrato). Dependiendo del dolor, los efectos duran unas 4-8 horas.

Su médico puede aumentar esta dosis hasta 150-200 mg dos veces al día según sus necesidades.

La dosis máxima es de 400 mg diarios.

La dosis diaria prescrita dependerá de la gravedad de su dolor.

#### **Uso en niños:**

Calmador CB no debe ser tomado por niños menores de 12 años.

#### **Uso en pacientes de edad avanzada:**

En los pacientes de edad avanzada (mayores de 75 años) la excreción de tramadol puede retrasarse. Si esto le ocurre a usted, su médico puede recomendarle que prolongue el intervalo de dosificación.

#### **Uso en pacientes con enfermedad hepática o renal grave (insuficiencia) / pacientes en diálisis:**

Los pacientes con insuficiencia hepática y/o renal grave no deben tomar Calmador CB.

Si en su caso la insuficiencia es leve o moderada, su médico puede recomendar prolongar el intervalo de dosificación.

#### **Modo de administración**

Pregunte a su médico si:

- no está seguro de cuántas cápsulas blandas debe tomar o cuándo debe hacerlo
- cree que el efecto es demasiado fuerte o demasiado débil

Las cápsulas blandas se deben tomar enteros, sin dividir ni masticar, con suficiente líquido y con o sin comidas.

#### **¿Cómo y cuándo debe tomar Calmador CB?**

Puede tomar Calmador CB tanto con el estómago vacío, como con las comidas.

#### **Si toma más Calmador CB del que debe**

Si accidentalmente toma más cápsulas blandas de las que le han recetado, informe inmediatamente a su médico y, si es necesario, póngase en contacto con el servicio de urgencias del hospital más cercano. No olvide llevarse el envase y las cápsulas blandas restantes.

#### **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.

#### **Si olvidó tomar CALMADOR CB**

No tome una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

#### **Si deja de tomar Calmador CB**

No deje de tomar Calmador CB ni reduzca la dosis sin consultar antes con su médico.

Por lo general, no se producen efectos secundarios cuando se interrumpe el tratamiento con Calmador CB. Sin embargo, en raras ocasiones, las personas que han estado tomando Calmador CB durante algún tiempo pueden sentirse mal si dejan de tomarlo bruscamente. Pueden sentirse agitadas, ansiosas, nerviosas o temblorosas. Pueden ser hiperactivos, tener dificultades para dormir y presentar trastornos estomacales o intestinales. Si experimenta alguna de estas molestias después de dejar de tomar Calmador CB, consulte a su médico.

No debe dejar de tomar este medicamento de forma repentina a menos que su médico se lo indique. Si quiere dejar de tomar su medicamento, coméntelo primero con su médico, especialmente si lo ha estado tomando durante mucho tiempo. Su médico le aconsejará cuándo y cómo dejar de tomarlo, que puede ser disminuyendo la dosis gradualmente para reducir la posibilidad de desarrollar efectos secundarios innecesarios (síntomas de abstinencia).

#### **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, Calmador CB puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Los efectos secundarios más graves que pueden producirse son la reacción alérgica (dificultad para respirar, sibilancias e hinchazón de la cara o la garganta), la reacción anafiláctica (una reacción alérgica extrema que provoca dificultad para respirar, cambios en el ritmo cardíaco, desmayos, colapso o pérdida de conocimiento debido a una caída de la presión arterial) o convulsiones (ataques). **Si tiene alguno de estos síntomas, debe dejar de tomar Calmador CB inmediatamente y acudir al médico.**

**Muy frecuentes:** puede afectar a más de 1 de cada 10 personas.

- Mareo
- Vómitos y náuseas (estar y sentirse mal)

**Frecuentes:** puede afectar a 1 de cada 10 personas.

- Dolor de cabeza
- Somnolencia, sueño (fatiga)
- Estreñimiento, sequedad de boca
- Sudoración.

**Poco frecuentes:** puede afectar a 1 de cada 100 personas

- Aceleración de los latidos del corazón, palpitaciones, descensos bruscos de la presión arterial. Estos efectos adversos pueden ocurrir especialmente en la administración intravenosa y en pacientes que están físicamente estresados picor, erupción cutánea
- Náuseas, sensación de hinchazón o saciedad

**Raros:** puede afectar a 1 de cada 1.000 personas

- Cambios en el apetito
- Efectos psíquicos: cambios en el estado de ánimo, la actividad, el comportamiento y la percepción, alucinaciones, confusión, inquietud, trastornos del sueño y pesadillas
- Convulsiones (ataques)
- Sensación de hormigueo y temblores
- Latidos cardíacos lentos, aumento de la presión arterial
- Debilidad muscular



- Dificultad o incapacidad para orinar
- Visión borrosa
- Enrojecimiento

**Muy raros:** puede afectar a 1 de cada 10.000 personas

- Vértigo (sensación de mareo o de "dar vueltas")
- Asma y dificultades respiratorias
- Elevación de las enzimas hepáticas
- Dependencia

**Frecuencia no conocida:** frecuencia que no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- Nivel bajo de azúcar en sangre
- nivel bajo de sodio en la sangre, que puede causar cansancio y confusión, contracciones musculares, ataques y coma
- Hipo
- Síndrome serotoninérgico, que puede manifestarse como cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), y otros efectos, como fiebre, aumento del ritmo cardíaco, presión arterial inestable, contracciones involuntarias, rigidez muscular, falta de coordinación y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea) (ver sección 2 "Lo que debe saber antes de tomar Calmador CB").

**Síntomas de abstinencia que incluyen:**

Agitación, ansiedad, nerviosismo, dificultad para dormir, inquietud, temblores y problemas gastrointestinales (ver sección 3. Cómo tomar Calmador CB).

**Comunicación de sospechas de reacciones adversas**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento, informar 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**.

También alternativamente puede comunicarlos directamente al Sistema Nacional de Farmacovigilancia, a través de la página ANMAT.

<http://rea.anmat.gob.ar/Home>

o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

## 5. CONSERVACIÓN

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

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

## 6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Cada cápsula blanda contiene como principio activo: Tramadol clorhidrato 50 mg

Los demás componentes son: propilenglicol, povidona, polietilenglicol, gelatina, sorbitol/sorbitan, glicerina, agua



purificada, rojo allura.

Las cápsulas blandas contienen el colorante azoico rojo allura (E129), que puede causar reacciones alérgicas.

**Aspecto del producto y contenido del envase**

La cápsula es de gelatina blanda oval, color rojo translúcido, superficie lisa, uniforme, que contiene un líquido de aspecto aceitoso y límpido.

Cada envase contiene 10, 20 ó 30 cápsulas blandas, en blíster con 10 cápsulas blandas, dentro de un estuche, con prospecto e información para pacientes.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 38.641

Dirección Técnica: Diego F. Saubermann. Farmacéutico.

Fecha última revisión: v02/nov22, autorizada por Disposición ANMAT N° \_\_\_\_\_

**FINADIET S.A.C.I.F.I.**

Hipólito Yrigoyen 3769/71 (C1208ABE). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

TE: (011) 4981-5444/5544/5644

[www.finadiet.com.ar](http://www.finadiet.com.ar)



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-84977335- FINADIET - Inf pacientes CB - Certificado N38.641

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.05.22 14:12:23 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.05.22 14:12:24 -03:00

**INFORMACIÓN PARA PACIENTES**

**CALMADOR**  
**TRAMADOL Clorhidrato 50 mg**  
**Comprimidos - administración vía oral**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**Lea este instructivo detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento. Conserve este prospecto, ya que podría volver a necesitarlo.**

**Si de la lectura surgiera alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.**

Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si trata de efectos adversos que no aparecen en esta información. Ver sección 4.

**“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**

Contenido del prospecto

1. Qué es y para qué se utiliza **CALMADOR**
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar **CALMADOR**
3. Cómo tomar **CALMADOR**
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de **CALMADOR**
6. Contenido del envase e información adicional

## **1. QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA CALMADOR**

Calmador pertenece a un grupo de medicamentos llamados analgésicos, comúnmente conocidos como analgésicos o calmantes. El principio activo, tramadol clorhidrato, interrumpe los mensajes de dolor que se envían al cerebro, y también actúa en éste para impedir que se sientan los mensajes de dolor. Esto significa que Calmador no impide que se produzca el dolor, pero no podrá sentirlo tanto.

Calmador se utiliza para aliviar el dolor de moderado a intenso, repentino o de larga duración (por ejemplo, el dolor después de una operación o de una lesión) en adultos y adolescentes a partir de 12 años.

## **2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR CALMADOR**

**No utilice CALMADOR:**

- si es alérgico al tramadol, a los opioides, o a alguno de los componentes incluidos en la sección 6, lo que provoca una erupción cutánea, hinchazón de la cara o dificultad para respirar.
- si está tomando también inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) medicamentos utilizados para el tratamiento de la depresión o si los ha tomado en los últimos 14 días antes del tratamiento con CALMADOR (ver sección 2 Uso de Calmador con otros medicamentos”);
- sí padece epilepsia y sus crisis convulsivas no están adecuadamente controladas con tratamiento;
- ha bebido suficiente alcohol para sentirse mareado o borracho
- ha tomado más dosis de las prescritas de sus pastillas para dormir, antipsicóticos, antidepresivos (los antipsicóticos y antidepresivos son medicamentos que afectan al estado de ánimo y a las emociones) u otros analgésicos, que pueden ralentizar su respiración y sus reacciones.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Consulte a su médico antes de empezar a utilizar CALMADOR:

- sí piensa que tiene dependencia de otros analgésicos (opioides),
- sí presenta trastornos de la conciencia (si piensa que se va a desmayar),
- sí se encuentra en estado de shock (un signo de este estado puede ser el sudor frío),
- sí sufre un aumento de la presión dentro del cráneo (por ej. después de un traumatismo craneoencefálico o enfermedades que afecten el cerebro),
- sí tiene dificultad para respirar,
- sí es epiléptico o padece crisis convulsivas, porque el riesgo de estas crisis puede aumentar,
- sí tiene alguna enfermedad de hígado o de riñón.

### **Trastornos respiratorios relacionados con el sueño**

Calmador puede provocar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como apnea del sueño (pausas respiratorias durante el sueño) e hipoxemia relacionada con el sueño (bajo nivel de oxígeno en la sangre). Los síntomas pueden incluir pausas respiratorias durante el sueño, despertares nocturnos debido a la falta de aire, dificultades para mantener el sueño o somnolencia excesiva durante el día. Si usted u otra persona observan estos síntomas, póngase en contacto con su médico. Su médico puede considerar una reducción de la dosis.

### **Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Calmador, si**

- ha estado tomando Calmador o cualquier otro medicamento que contenga tramadol durante mucho tiempo.
- es adicto a la morfina.
- tiene problemas graves de hígado o riñones.
- ha tenido recientemente una lesión en la cabeza o tiene un dolor de cabeza muy fuerte que le hace sentir mal.
- ha tenido alguna vez convulsiones (ataques) o padece epilepsia.
- tiene asma o problemas para respirar.
- ha sentido recientemente confusión, sueño o desmayo, o se ha desmayado.
- va a someterse a una intervención quirúrgica que requiere anestesia general.
- sufre de depresión y está tomando antidepresivos, ya que algunos de ellos pueden interactuar con el tramadol (véase "Otros medicamentos y Calmador").

**Si alguno de los casos anteriores se aplica a usted, debe comunicárselo a su médico, ya que puede decidir modificar su tratamiento.**

Existe la rara posibilidad de que Calmador pueda causar convulsiones (ataques). El riesgo aumenta si se toman dosis superiores a la máxima diaria y si también está tomando antidepresivos o antipsicóticos.

Si tiene tendencia a la adicción o al abuso de drogas, debe tomar Calmador sólo durante períodos cortos. Por favor, informe a su médico sobre esto, ya que puede querer controlar más estrechamente el control de su dolor.

No debe tomar este producto para el tratamiento de los síntomas de abstinencia si es adicto a las drogas.

El tramadol es transformado en el hígado por una enzima. Algunas personas tienen una variación de esta enzima y esto puede afectar a las personas de diferentes maneras. En algunas personas, es posible que no obtengan suficiente alivio del dolor, pero otras tienen más probabilidades de sufrir efectos secundarios graves. Si nota alguno de los siguientes efectos secundarios, debe dejar de tomar este medicamento y acudir inmediatamente al médico: respiración lenta o superficial, confusión, somnolencia, pupilas pequeñas, sensación o malestar, estreñimiento, falta de apetito.

También debe ponerse en contacto con su médico si tiene estos síntomas: fatiga extrema, falta de apetito, dolor abdominal intenso, náuseas, vómitos o presión arterial baja. Esto puede indicar que tiene insuficiencia suprarrenal (niveles bajos de cortisol). Su médico decidirá si necesita tomar un suplemento hormonal.

Existe un pequeño riesgo de que experimente el llamado síndrome de la serotonina, que puede ocurrir después de haber tomado tramadol en combinación con ciertos antidepresivos o tramadol solo.

Acuda inmediatamente al médico si tiene alguno de los síntomas relacionados con este síndrome grave (véase la sección 4 "Posibles efectos secundarios").

### **Niños y adolescentes**

Calmador no debe ser tomado por niños menores de 12 años.

#### **Uso en niños con problemas respiratorios**

No se recomienda el uso de tramadol en niños con problemas respiratorios, ya que los síntomas de toxicidad del tramadol pueden ser peores en estos niños.

### **Toma de Calmador con otros medicamentos**

Informe a su médico, farmacéutico o dentista si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

- No tome Calmador al mismo tiempo o en los 14 días siguientes a la toma de medicamentos llamados inhibidores de la monoaminoxidasa (moclobemida o fenezelina para la depresión, selegilina para la enfermedad de Parkinson).
- El efecto analgésico de Calmador puede debilitarse y/o acortarse si también toma medicamentos que contienen
  - Carbamazepina (utilizada para tratar la epilepsia)
  - Buprenorfina, nalbufina o pentazocina (analgésicos)
  - Ondansetrón (previene las náuseas)
- El riesgo de efectos secundarios aumenta si está tomando ciertos antidepresivos. Calmador puede interactuar con estos medicamentos y usted puede experimentar el síndrome de la serotonina (ver sección 4 "Posibles efectos adversos"). El riesgo de efectos secundarios aumenta si está tomando medicamentos que pueden causar

convulsiones (ataques), como ciertos antidepresivos o antipsicóticos. El riesgo de sufrir un ataque puede aumentar si toma Calmador al mismo tiempo. Su médico le dirá si Calmador es adecuado para usted.

- Los medicamentos utilizados para el tratamiento de la epilepsia pueden causar muy raramente convulsiones (ataques), pero si también está tomando Calmador la posibilidad de tener una convulsión es más probable. Debe consultar a su médico al respecto.
- Los medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso, como los hipnóticos, los tranquilizantes, los somníferos y los analgésicos, pueden hacer que se sienta más somnoliento o que se desmaye si los toma junto con Calmador.
- Anticoagulantes para diluir la sangre, como la warfarina. La eficacia de los medicamentos puede verse alterada si también está tomando Calmador.

### **Calmador con alimentos, bebidas y alcohol**

Calmador debe tomarse con un poco de agua, con o sin una comida. Evite beber alcohol mientras toma este medicamento.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que puede estar embarazada o está planeando tener un bebé, pida consejo a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento. Póngase en contacto con su médico si se queda embarazada durante el tratamiento.

#### **Embarazo**

**No debe tomar Calmador durante el embarazo**, ya que el principio activo tramadol atraviesa la placenta, y no se ha establecido su seguridad durante el embarazo. Si padece dolores intensos, debe consultar a su médico tratante, quien debe decidir si puede tomar dosis únicas.

#### **Lactancia**

El tramadol se excreta en la leche materna. Por esta razón, no debe tomar Calmador más de una vez durante la lactancia, o bien, si toma Calmador más de una vez, debe interrumpir la lactancia.

### **Conducción y uso de máquinas**

Incluso cuando se toma de acuerdo con las instrucciones, Calmador puede alterar las reacciones de los conductores, operadores de máquinas y trabajadores sin una sujeción segura. Este efecto puede verse potenciado por el alcohol, al inicio del tratamiento, al cambiar de medicamento y en el uso concomitante de otros depresores del SNC o antihistamínicos. Si los pacientes se ven afectados, se les debe advertir que no conduzcan ni manejen maquinaria.

El medicamento puede afectar a su capacidad para conducir, ya que puede producirle sueño o mareos.

No conduzca mientras esté tomando este medicamento hasta que sepa cómo le afecta.

Hable con su médico o farmacéutico si no está seguro de si es seguro que conduzca mientras toma este medicamento.

## **3. CÓMO USAR CALMADOR**

Tome siempre este medicamento exactamente como se lo haya indicado su médico. Consulte a su médico si no está seguro.



La dosis habitual es de 1 ó 2 comprimidos cada 4 ó 6 horas.

**Importante: Su médico elegirá la dosis adecuada para usted o su hijo. La dosis debe ajustarse a la intensidad de su dolor y a su sensibilidad individual al dolor. En general, debe tomarse la dosis más baja para aliviar el dolor.**

Trague los comprimidos enteros con un poco de agua sin masticar.

**La dosis para adultos y adolescentes a partir de 12 años es:**

Uno o dos Calmador (equivalente a 50 – 100 mg de tramadol clorhidrato). Dependiendo del dolor, los efectos duran unas 4-8 horas.

Su médico puede aumentar esta dosis hasta 150-200 mg dos veces al día según sus necesidades.

La dosis máxima es de 400 mg diarios.

La dosis diaria prescrita dependerá de la gravedad de su dolor.

**Uso en niños:**

Calmador no debe ser tomado por niños menores de 12 años.

**Uso en pacientes de edad avanzada:**

En los pacientes de edad avanzada (mayores de 75 años) la excreción de tramadol puede retrasarse. Si esto le ocurre a usted, su médico puede recomendarle que prolongue el intervalo de dosificación.

**Uso en pacientes con enfermedad hepática o renal grave (insuficiencia) / pacientes en diálisis:**

Los pacientes con insuficiencia hepática y/o renal grave no deben tomar Calmador.

Si en su caso la insuficiencia es leve o moderada, su médico puede recomendar prolongar el intervalo de dosificación.

**Modo de administración**

Pregunte a su médico si:

- no está seguro de cuántos comprimidos debe tomar o cuándo debe hacerlo
- cree que el efecto es demasiado fuerte o demasiado débil

Los comprimidos se deben tomar enteros, sin dividir ni masticar, con suficiente líquido y con o sin comidas.

**¿Cómo y cuándo debe tomar Calmador?**

Puede tomar Calmador tanto con el estómago vacío, como con las comidas.

**Si toma más Calmador del que debe**

Si accidentalmente toma más comprimidos de los que le han recetado, informe inmediatamente a su médico y, si es necesario, póngase en contacto con el servicio de urgencias del hospital más cercano. No olvide llevarse el envase y los comprimidos restantes.



**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.**

#### **Si se olvida de tomar Calmador**

No tome una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

#### **Si deja de tomar Calmador**

No deje de tomar Calmador ni reduzca la dosis sin consultar antes con su médico.

Por lo general, no se producen efectos secundarios cuando se interrumpe el tratamiento con Calmador. Sin embargo, en raras ocasiones, las personas que han estado tomando Calmador durante algún tiempo pueden sentirse mal si dejan de tomarlo bruscamente. Pueden sentirse agitadas, ansiosas, nerviosas o temblorosas. Pueden ser hiperactivos, tener dificultades para dormir y presentar trastornos estomacales o intestinales. Si experimenta alguna de estas molestias después de dejar de tomar Calmador, consulte a su médico.

No debe dejar de tomar este medicamento de forma repentina a menos que su médico se lo indique. Si quiere dejar de tomar su medicamento, coméntelo primero con su médico, especialmente si lo ha estado tomando durante mucho tiempo. Su médico le aconsejará cuándo y cómo dejar de tomarlo, que puede ser disminuyendo la dosis gradualmente para reducir la posibilidad de desarrollar efectos secundarios innecesarios (síntomas de abstinencia).

## **4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS**

Al igual que todos los medicamentos, Calmador puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos secundarios más graves que pueden producirse son la reacción alérgica (dificultad para respirar, sibilancias e hinchazón de la cara o la garganta), la reacción anafiláctica (una reacción alérgica extrema que provoca dificultad para respirar, cambios en el ritmo cardíaco, desmayos, colapso o pérdida de conocimiento debido a una caída de la presión arterial) o convulsiones (ataques). **Si tiene alguno de estos síntomas, debe dejar de tomar Calmador inmediatamente y acudir al médico.**

**Muy frecuentes:** puede afectar a más de 1 de cada 10 personas.

- Mareo
- Vómitos y náuseas (estar y sentirse mal)

**Frecuentes:** puede afectar a 1 de cada 10 personas.

- Dolor de cabeza
- Somnolencia, sueño (fatiga)
- Estreñimiento, sequedad de boca
- Sudoración.

**Poco frecuentes:** puede afectar a 1 de cada 100 personas

- Aceleración de los latidos del corazón, palpitaciones, descensos bruscos de la presión arterial. Estos efectos adversos pueden ocurrir especialmente en la administración intravenosa y en pacientes que están físicamente estresados picor, erupción cutánea
- Náuseas, sensación de hinchazón o saciedad

**Raros:** puede afectar a 1 de cada 1.000 personas

- cambios en el apetito
- efectos psíquicos: cambios en el estado de ánimo, la actividad, el comportamiento y la percepción, alucinaciones, confusión, inquietud, trastornos del sueño y pesadillas
- convulsiones (ataques)
- sensación de hormigueo y temblores
- latidos cardíacos lentos, aumento de la presión arterial
- debilidad muscular
- dificultad o incapacidad para orinar
- visión borrosa
- - enrojecimiento

**Muy raros:** puede afectar a 1 de cada 10.000 personas

- vértigo (sensación de mareo o de "dar vueltas")
- asma y dificultades respiratorias
- elevación de las enzimas hepáticas
- dependencia

**Frecuencia no conocida:** frecuencia que no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- Nivel bajo de azúcar en sangre
- nivel bajo de sodio en la sangre, que puede causar cansancio y confusión, contracciones musculares, ataques y coma
- Hipo
- Síndrome serotoninérgico, que puede manifestarse como cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), y otros efectos, como fiebre, aumento del ritmo cardíaco, presión arterial inestable, contracciones involuntarias, rigidez muscular, falta de coordinación y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea) (ver sección 2 "Lo que debe saber antes de tomar Calmador").

**Síntomas de abstinencia que incluyen** agitación, ansiedad, nerviosismo, dificultad para dormir, inquietud, temblores y problemas gastrointestinales (ver sección 3. Cómo tomar Calmador).

#### **Comunicación de sospechas de reacciones adversas**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento, informar 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**.



También alternativamente puede comunicarlos directamente al Sistema Nacional de Farmacovigilancia, a través de la página ANMAT.

<http://rea.anmat.gob.ar/Home>

o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

## 5. CONSERVACION

**Conservar a temperatura ambiente entre 15° 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.

## 6. CONTENIDO DEL ENVASE e INFORMACIÓN ADICIONAL

Cada comprimido contiene como principio activo Tramadol clorhidrato 50 mg.

Los demás componentes son: almidón de maíz, almidón pregelatinizado, povidona, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, eritrosina, lactosa monohidrato.

Este medicamento contiene Eritrosina como colorante.

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.

El aspecto del comprimido es redondo plano y de color rosado, con una ranura de corte.

Contenido por estuche: 6, 10, 20, 30 y 50 comprimidos. 500 y 1000 comprimidos de Uso Hospitalario Exclusivo, en blíster amarillo, acompañado de un prospecto e información para pacientes.

Industria Argentina

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 38.641

Dirección Técnica: Diego F. Saubermann. Farmacéutico.

Fecha de última revisión: v05/Ago22, aprobado por Disposición ANMAT N° .....

FINADIET S.A.C.I.F.I.

Hipólito Yrigoyen 3769/71 (C1208ABE). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

TE: (011) 4981-5444/5544/5644

[www.finadiet.com.ar](http://www.finadiet.com.ar)



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-84977335- FINADIET - Inf pacientes Comprimidos - Certificado N38.641

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.05.22 14:11:26 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.05.22 14:11:28 -03:00

**INFORMACIÓN PARA PACIENTES**

<b>CALMADOR</b>	<b>CALMADOR 100</b>
<b>TRAMADOL Clorhidrato</b>	
<b>Gotas 50 mg/ml</b>	<b>Gotas 100 mg/ml</b>

**Administración vía oral**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**Lea este instructivo detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento. Conserve este prospecto, ya que podría volver a necesitarlo.**

**Si de la lectura surgiera alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.**

Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si trata de efectos adversos que no aparecen en esta información. Ver sección 4.

**“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**

Contenido del prospecto

1. Qué es y para qué se utiliza **CALMADOR**
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar **CALMADOR**
3. Cómo tomar **CALMADOR**
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de **CALMADOR**
6. Contenido del envase e información adicional

## **1. QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA CALMADOR**

Tramadol clorhidrato, el principio activo de CALMADOR, es un analgésico perteneciente al grupo de los opioides que actúa sobre el sistema nervioso central. Alivia el dolor actuando sobre células nerviosas específicas de la médula espinal y del cerebro. El tramadol clorhidrato interrumpe los mensajes de dolor que se envían al cerebro, y también actúa en el cerebro para impedir que se sientan los mensajes de dolor. Esto significa que Calmador no impide que se produzca el dolor, pero no podrá sentirlo tanto.

Calmador está indicado para el alivio del dolor moderado a intenso, repentino o de larga duración (por ejemplo, el dolor después de una operación o de una lesión) en adultos y en niños a partir de 12 años.

## **2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR CALMADOR**

### **No utilice CALMADOR si:**

- Es alérgico al tramadol clorhidrato o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6), de ser así puede provocar una erupción cutánea, hinchazón de la cara o dificultad para respirar.
- Está tomando, o ha tomado en las últimas dos semanas, inhibidores de la monoaminooxidasa (imao) para tratar su depresión (ver sección 2, "otros medicamentos y Calmador")
- Bebió suficiente alcohol para sentirse mareado o borracho
- Tomó más dosis de la prescrita de sus pastillas para dormir, antipsicóticos, antidepresivos (los antipsicóticos y los antidepresivos son medicamentos que afectan al estado de ánimo y a las emociones) u otros analgésicos, que pueden ralentizar su respiración y sus reacciones.
- Padece epilepsia no controlada
- 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)

### **Advertencias y Precauciones**

#### **Trastornos respiratorios relacionados con el sueño**

Calmador puede provocar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como apnea del sueño (pausas respiratorias durante el sueño) e hipoxemia relacionada con el sueño (bajo nivel de oxígeno en la sangre). Los síntomas pueden incluir pausas respiratorias durante el sueño, despertares nocturnos debido a la falta de aire, dificultades para mantener el sueño o somnolencia excesiva durante el día. Si usted u otra persona observan estos síntomas, póngase en contacto con su médico. Su médico puede considerar una reducción de la dosis.

#### **Consulte a su médico antes de empezar a utilizar CALMADOR si:**

- ha estado tomando Calmador o cualquier otro medicamento que contenga tramadol durante mucho tiempo.
- Es adicto a la morfina, u otras drogas de adicción.
- tiene problemas graves de hígado o riñones.
- ha tenido recientemente una lesión en la cabeza o tiene un dolor de cabeza muy fuerte que le hace sentir mal.
- ha tenido alguna vez convulsiones (ataques) o padece epilepsia.
- tiene asma o problemas para respirar.
- se ha sentido recientemente confuso, somnoliento o desmayado, o se ha desmayado.
- va a someterse a una intervención quirúrgica que requiere anestesia general.
- sufre depresión y está tomando antidepresivos, ya que algunos de ellos pueden interactuar con el tramadol (ver 'Otros medicamentos y Calmador).

**Si se da alguno de los casos anteriores,** debe comunicárselo a su médico, ya que puede decidir modificar su tratamiento.

**En estos casos, consulte a su médico antes de tomar el medicamento.**

- Existe la rara posibilidad de que Calmador pueda causar convulsiones (ataques). El riesgo aumenta si se toman dosis superiores al máximo diario y si también se toman antidepresivos o antipsicóticos.
- Si tiene tendencia a la adicción o al abuso de drogas, debe tomar Calmador sólo durante períodos cortos. Por favor, informe a su médico sobre esto, ya que puede querer supervisar su control del dolor más de cerca.
- No debe tomar este medicamento para el tratamiento del síndrome de abstinencia si es adicto a las drogas.
- El tramadol es transformado en el hígado por una enzima. Algunas personas tienen una variación de esta enzima y esto puede afectar a las personas de diferentes maneras. En algunas personas, es posible que no obtengan un alivio suficiente del dolor, pero otras tienen más probabilidades de sufrir efectos adversos graves. Si nota alguno de los siguientes efectos secundarios, debe dejar de tomar este medicamento y acudir inmediatamente al médico: respiración lenta o superficial, confusión, somnolencia, pupilas pequeñas, sensación o malestar, estreñimiento, falta de apetito.
- debe ponerse en contacto con su médico si tiene estos síntomas: fatiga extrema, falta de apetito, dolor abdominal intenso, náuseas, vómitos o presión arterial baja. Esto puede indicar que tiene insuficiencia suprarrenal (niveles bajos de cortisol). Su médico decidirá si necesita tomar un suplemento hormonal.
- Existe un pequeño riesgo de que experimente el llamado síndrome de la serotonina que puede ocurrir después de haber tomado tramadol en combinación con ciertos antidepresivos o tramadol solo. Acuda inmediatamente al médico si tiene alguno de los síntomas relacionados con este síndrome grave (véase la sección 4 "Posibles efectos adversos").

**Niños y adolescentes**

Calmador no debe ser tomado por niños menores de 12 años.

**Uso en niños con problemas respiratorios**

No se recomienda el uso de tramadol en niños con problemas respiratorios, ya que los síntomas de toxicidad del tramadol pueden ser peores en estos niños.

**Calmador con otros medicamentos**

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

- No tome Calmador al mismo tiempo o en los 14 días siguientes a la toma de medicamentos llamados inhibidores de la monoaminoxidasa (moclobemida o fenezelina para la depresión, selegilina para la enfermedad de Parkinson).
- El efecto analgésico de Calmador puede debilitarse y/o acortarse si también toma medicamentos que contienen:
  - Carbamazepina (para crisis epilépticas);

- Buprenorfina, nalbufina o pentazocina (analgésicos)
  - Ondansetrón (para prevenir las náuseas).
- El riesgo de efectos adversos aumenta si está tomando ciertos antidepresivos. Calmador puede interactuar con estos medicamentos y usted puede experimentar el síndrome serotoninérgico (ver sección 4 "Posibles efectos adversos"). El riesgo de efectos adversos aumenta si está tomando medicamentos que pueden causar convulsiones (ataques), como ciertos antidepresivos o antipsicóticos. El riesgo de sufrir un ataque puede aumentar si toma Calmador al mismo tiempo. Su médico le dirá si Calmador es adecuado para usted.
  - Los medicamentos utilizados para el tratamiento de la epilepsia pueden provocar muy raramente convulsiones (ataques), pero si también está tomando Calmador la posibilidad de tener una convulsión es más probable. Debe consultar a su médico al respecto.
  - Los medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso, como los hipnóticos, los tranquilizantes, los somníferos y los analgésicos, pueden hacer que se sienta más somnoliento o que se desmaye si los toma junto con Calmador.
  - -Anticoagulantes para diluir la sangre, como la warfarina. La eficacia de los medicamentos puede verse alterada si también está tomando Calmador.

### **Calmador con alimentos, bebidas y alcohol**

Calmador debe tomarse con un poco de agua, con o sin una comida.

Evite beber alcohol mientras esté tomando este medicamento.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que puede estar embarazada o está planeando tener un bebé, pida consejo a su médico antes de tomar este medicamento. Póngase en contacto con su médico si se queda embarazada durante el tratamiento.

#### **Embarazo**

**No debe tomar Calmador durante el embarazo**, ya que el principio activo tramadol atraviesa la placenta y no se ha establecido su seguridad durante el embarazo. Si padece dolores intensos, debe consultar a su médico tratante, quien debe decidir si puede tomar dosis únicas.

#### **Lactancia**

El tramadol se excreta en la leche materna. **Por este motivo, no debe tomar Calmador más de una vez durante la lactancia, o bien, si toma Calmador más de una vez, debe interrumpir la lactancia.**

### **Conducción y uso de máquinas**

**Pregunte a su médico si puede conducir o utilizar máquinas durante el tratamiento con CALMADOR.**

Incluso cuando se toma de acuerdo con las instrucciones, Calmador puede alterar las reacciones de los conductores, operadores de máquinas y trabajadores sin una sujeción segura. Este efecto puede verse potenciado por el alcohol, al inicio del tratamiento, al cambiar de medicamento y en el uso concomitante de otros depresores del SNC o antihistamínicos. Si los pacientes se ven afectados, se les debe advertir que no conduzcan ni manejen maquinaria. El medicamento puede afectar a su capacidad para conducir, ya que puede producirle sueño o mareos.

**No conduzca mientras esté tomando este medicamento hasta que sepa cómo le afecta.**

Hable con su médico o farmacéutico si no está seguro de si es seguro que conduzca mientras toma este



medicamento.

**Precauciones de otros componentes del medicamento:**

La solución oral - gotas contienen propilenglicol.

Si el bebé tiene menos de 4 semanas de edad, consulte a su médico, en particular si al bebé se le han administrado otros medicamentos que contengan propilenglicol o alcohol.

**3. CÓMO USAR CALMADOR**

**Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.**

**Importante:** Su médico elegirá la dosis adecuada para usted o su hijo. La dosis debe ajustarse a la intensidad de su dolor y a su sensibilidad individual al dolor. En general, debe tomarse la dosis más baja para aliviar el dolor.

Al prescribir el tratamiento, su médico le ha indicado claramente la concentración de las gotas y el número de gotas. A menos que su médico le haya dado instrucciones distintas, la dosis recomendada es:

**Gotas 50 mg/ml:** 30 gotas 4 veces por día (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 4 veces por día (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.

**Dosis para adultos y adolescentes mayores de 12 años**

La dosis recomendada para adultos y niños mayores de 12 años es de 50 mg a 100 mg de tramadol (20 a 40 gotas), tres o cuatro veces al día.

Dependiendo del dolor, el efecto puede durar entre 4-8 horas.

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y su sensibilidad individual. Normalmente se debe usar la menor dosis posible que produzca alivio del dolor.

No tome al día más de 400 mg (160 gotas) al día de tramadol clorhidrato, salvo que su médico así se lo haya indicado.

Si se toma Tramadol gotas orales para el dolor agudo, el usuario debe ser consciente de que el efecto comienza algo más tarde que con otros analgésicos.

Para el dolor crónico, se recomienda una dosis inicial de 50 mg.

**Uso en Niños**

Calmador no debe usar en menores de 12 años de edad.

La dosis única recomendada es de 1 mg de tramadol clorhidrato por Kg de peso corporal. No se deben superar 2 mg de tramadol clorhidrato por Kg de peso corporal por toma. No deben excederse dosis diarias de 8 mg de tramadol clorhidrato por Kg de peso corporal o 400 mg tramadol clorhidrato, la cantidad que sea menor.

### **Uso en pacientes de edad avanzada**

En pacientes de edad avanzada (mayores de 75 años) la eliminación de tramadol puede ser lenta. Si este es su caso, su médico podría recomendarle prolongar los intervalos de dosificación.

### **Uso en pacientes con insuficiencia hepática o renal/pacientes en diálisis**

Si padece alguna enfermedad grave de hígado o riñón, el tratamiento con este medicamento no está recomendado. Si padece trastornos moderados de hígado o riñón su médico podría prolongar los intervalos de dosificación.

### **¿Cómo y cuándo debe tomar Calmador?**

Puede tomar Calmador tanto con el estómago vacío, como con las comidas.

La solución puede disolverse con un poco de agua potable o con solución azucarada.

También puede administrarse en forma sublingual, colocando la solución gota a gota debajo de la lengua.

Coloque el orificio del gotero sobre el recipiente que usa (cuchara, vaso, etc.) y ponga la cantidad de gotas indicadas por el médico.

### **¿Durante cuánto tiempo debe tomar CALMADOR?**

Este medicamento no debe ser administrado durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si requiere un tratamiento prolongado, su médico controlará a intervalos cortos y regulares (si es necesario con interrupciones en el tratamiento) si debe continuar el tratamiento con este medicamento y con qué dosis.

**Si estima que el efecto de este medicamento es demasiado fuerte o demasiado débil, comuníquese a su médico.**

### **Si toma más CALMADOR del que debe:**

Si accidentalmente toma más comprimidos de los que le han recetado, informe inmediatamente a su médico o farmacéutico y, si es necesario, póngase en contacto con el servicio de urgencias del hospital más cercano. Recuerde llevar el envase del medicamento con usted.

### **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.**

### **Si olvidó utilizar CALMADOR**

Si olvidó tomar el medicamento es probable que el dolor vuelva a aparecer. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### **Si interrumpe el tratamiento con CALMADOR**

No debe dejar de tomar de repente este medicamento a menos que se lo indique su médico.

Generalmente no se producen efectos adversos cuando se interrumpe el tratamiento con CALMADOR. Sin embargo,

en raras ocasiones, personas que han estado tomando CALMADOR durante algún tiempo pueden sentirse mal si interrumpen el tratamiento bruscamente. Pueden sentir agitación, ansiedad, nervios o temblores. Pueden encontrarse hiperactivos, tener dificultad para dormir o presentar problemas de la digestión o del tránsito intestinal. Si presenta alguno de estos síntomas después de interrumpir la utilización de CALMADOR, por favor consulte a su médico.

No debe dejar de tomar este medicamento de forma repentina a menos que su médico se lo indique. Si quiere dejar de tomar su medicamento, coméntelo primero con su médico, sobre todo si lo ha estado tomando durante mucho tiempo. Su médico le aconsejará cuándo y cómo dejar de tomarlo, que puede ser disminuyendo la dosis gradualmente para reducir la posibilidad de desarrollar efectos secundarios innecesarios (síntomas de abstinencia). Si tiene alguna otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Pregunte a su médico si:

- no está seguro de la cantidad de gotas que debe tomar o cuándo debe tomarlas.
- cree que el efecto es demasiado fuerte o demasiado débil.

Existe el riesgo de que te vuelvas adicto o dependiente (necesidad de seguir tomando los medicamentos). Si toma durante mucho tiempo, puede acostumbrarse a sus efectos y necesitar dosis más altas para controlar el dolor.

#### **4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS**

Al igual que todos los medicamentos, Calmador puede producir reacciones adversas, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos más graves que pueden producirse son la reacción alérgica (dificultad para respirar, sibilancias e hinchazón de la cara o la garganta), la reacción anafiláctica (una reacción alérgica extrema que provoca dificultad para respirar, cambios en el ritmo cardíaco, desmayos, colapso o pérdida de conocimiento debido a una caída de la presión arterial) o convulsiones (ataques). Si tiene alguno de estos síntomas, debe dejar de tomar Calmador inmediatamente y acudir al médico.

**Muy frecuentes:** puede afectar a más de 1 de cada 10 personas.

- Mareo,
- náuseas.

**Frecuentes:** puede afectar a 1 de cada 10 personas.

- Dolor de cabeza, adormecimiento,
- Fatiga.
- Vómitos, sequedad de boca, estreñimiento,
- Sudoración (hiperhidrosis).

**Poco frecuentes:** puede afectar a 1 de cada 100 personas

- - aceleración de los latidos del corazón, palpitaciones, descensos bruscos de la presión arterial. Estos efectos adversos pueden ocurrir especialmente en la administración intravenosa y en pacientes que están físicamente estresados picor, erupción cutánea
- - náuseas, sensación de hinchazón o saciedad

**Raros:** puede afectar a 1 de cada 1.000 personas

- cambios en el apetito
- efectos psíquicos: cambios en el estado de ánimo, la actividad, el comportamiento y la percepción, lucinaciones, confusión, inquietud, trastornos del sueño y pesadillas
- convulsiones (ataques)
- sensación de hormigueo y temblores
- latidos cardíacos lentos, aumento de la presión arterial
- debilidad muscular
- dificultad o incapacidad para orinar
- visión borrosa
- enrojecimiento

**Muy raros:** puede afectar a 1 de cada 10.000 personas

- vértigo (sensación de mareo o de "dar vueltas")
- asma y dificultades respiratorias
- elevación de las enzimas hepáticas
- dependencia

**No conocida:** frecuencia que no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- nivel bajo de azúcar en sangre
- nivel bajo de sodio en la sangre, que puede causar cansancio y confusión, contracciones musculares, ataques y coma
- hipo
- Síndrome serotoninérgico, que puede manifestarse como cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), y otros efectos, como fiebre, aumento del ritmo cardíaco, presión arterial inestable, contracciones involuntarias, rigidez muscular, falta de coordinación y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea) (ver sección 2 "Lo que debe saber antes de tomar Calmador").

**Síntomas de abstinencia que incluyen:**

Agitación, ansiedad, nerviosismo, dificultad para dormir, inquietud, temblores y problemas gastrointestinales (ver sección 3. Cómo tomar Calmador).

**Comunicación de sospechas de reacciones adversas**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento, informar 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**.

También alternativamente puede comunicarlos directamente al Sistema Nacional de Farmacovigilancia, a través de la página ANMAT.

**<http://rea.anmat.gob.ar/Home>**  
**o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234**

## 5. CONSERVACION

**Conservar a temperatura ambiente entre 15° 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.

## 6. CONTENIDO DEL ENVASE e INFORMACIÓN ADICIONAL

### **CALMADOR Gotas 50 mg/ml.**

Cada 100 ml de solución oral contiene como principio activo Tramadol clorhidrato 5 g.

Los demás componentes son: sacarina sódica, ciclamato de sodio, metilparabeno sódico, propilparabeno sódico, sabor cherryliptus, propilenglicol, ácido clorhídrico, agua purificada.

### **CALMADOR Gotas 100 mg/ml.**

Cada 100 ml de solución oral contiene como principio activo Tramadol clorhidrato 10 g.

Los demás componentes son: propilenglicol, sacarosa, ciclamato de sodio, sacarina sódica, metilparabeno sódico, propilparabeno sódico, ácido clorhídrico, sabor mentol, agua purificada.

El aspecto de la solución oral – gotas es una solución límpida e incolora o levemente amarillenta

Contenido: Gotas 50mg/ml y 100mg/ml por estuche 1 frasco gotero de plástico blanco con tapa y precinto de seguridad con 10 ó 20 ó 40 ml, acompañado de un prospecto e información para pacientes.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 38.641

Dirección Técnica: Diego F. Saubermann. Farmacéutico.

Fecha de última revisión: v05/Ago22, aprobado por Disposición ANMAT N° .....

FINADIET S.A.C.I.F.I.

Hipólito Yrigoyen 3769/71 (C1208ABE). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

TE: (011) 4981-5444/5544/5644

www.finadiet.com.ar



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-84977335- FINADIET - Inf pacientes gotas - Certificado N38.641

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.05.22 14:11:57 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.05.22 14:11:58 -03:00

## INFORMACIÓN PARA PACIENTES

<b>CALMADOR</b>		<b>CALMADOR 100</b>
<b>TRAMADOL Clorhidrato</b>		
<b>Solución Inyectable 50 mg/1ml</b>		<b>Solución Inyectable 100 mg/2 ml</b>
<b>Administración vía subcutánea – intramuscular - intravenosa</b>		

### VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Industria Argentina

**Lea este instructivo detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

**Conserve este prospecto, ya que podría volver a necesitarlo.**

Si de la lectura surgiera alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe ofrecerlo a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas, ya que puede resultar perjudicial.

Si considera que ha comenzado a sufrir alguno de los efectos adversos que se detallan más adelante o alguno no mencionado en este prospecto, informe a su médico y/o farmacéutico.

**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**

Contenido del prospecto

1. Qué es y para qué se utiliza **CALMADOR**
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar **CALMADOR**
3. Cómo tomar **CALMADOR**
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de **CALMADOR**
6. Contenido del envase e información adicional

### 1. QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA CALMADOR

CALMADOR está indicado para el tratamiento del dolor moderado a intenso.

Tramadol clorhidrato, el principio activo de CALMADOR, es un analgésico perteneciente al grupo de los opioides que actúa sobre el sistema nervioso central. Alivia el dolor actuando sobre células nerviosas específicas de la médula espinal y del cerebro.

Este medicamento se le ha administrado a usted y no debe administrarse a nadie más. Los opiáceos pueden causar adicción y usted puede tener síntomas de abstinencia si deja de tomarlo repentinamente. Su prescriptor debería haberle explicado durante cuánto tiempo lo va a tomar y cuándo es conveniente dejarlo, y cómo hacerlo de forma segura.

### 2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR CALMADOR

**No utilice CALMADOR:**

- Si es alérgico al tramadol o a alguno de los componentes de este medicamento (incluidos en la sección

- 6);
- En caso de intoxicaciones agudas originadas por alcohol, medicamentos para dormir, analgésicos o otros medicamentos psicotrópicos (medicamentos que actúan sobre el estado de ánimo y las emociones).
- Si está tomando también inhibidores de la MAO (determinados medicamentos utilizados para el tratamiento de la depresión) o si los ha tomado durante los últimos 14 días antes de comenzar el tratamiento con CALMADOR, (ver "Uso de CALMADOR con otros medicamentos");
- si padece epilepsia y sus crisis convulsivas no están adecuadamente controladas con tratamiento.
- para el tratamiento del síndrome de abstinencia;

### **Advertencias y precauciones**

#### **Consulte a su médico antes de empezar a utilizar CALMADOR:**

- sí piensa que tiene dependencia a los opioides, al alcohol, a los medicamentos con receta o a las drogas ilegales;
- si ha sufrido previamente síntomas de abstinencia como agitación, ansiedad, temblores o sudoración cuando ha dejado de tomar alcohol o drogas
- si siente que necesita tomar más cantidad de Calmador solución inyectable para obtener el mismo nivel de alivio del dolor, esto puede significar que se está volviendo tolerante a los efectos de este medicamento o que se está volviendo adicto a él. Hable con su prescriptor para que le explique su tratamiento y le cambie la dosis o le cambie a un analgésico alternativo;
- sí presenta trastornos de la consciencia (si piensa que se va a desmayar);
- sí se encuentra en estado de shock (un signo de este estado puede ser el sudor frío);
- sí presenta un aumento de la presión intracraneal (por ejemplo, después de un traumatismo craneoencefálico o enfermedades que afectan al cerebro);
- sí tiene dificultad para respirar;
- sí es epiléptico o padece crisis convulsivas, porque el riesgo de sufrir convulsiones puede aumentar;
- si padece depresión y está tomando antidepresivos, ya que algunos de ellos pueden interactuar con el tramadol (ver "Otros medicamentos y Calmador solución inyectable")
- sí tiene alguna enfermedad de hígado o de riñón.

### **Trastornos respiratorios relacionados con el sueño**

CALMADOR contiene un principio activo que pertenece al grupo de los opioides. Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño; por ejemplo, apnea central del sueño (respiración superficial o pausa en la respiración durante el sueño) e hipoxemia relacionada con el sueño (bajo nivel de oxígeno en sangre).

El riesgo de experimentar apnea central del sueño depende de la dosis de opioides. Su médico puede considerar disminuir la dosis total de opioides si experimenta apnea central del sueño.

Se han notificado crisis epilépticas en pacientes que estaban tomando tramadol a la dosis recomendada. El riesgo puede aumentar cuando la dosis de tramadol excede la dosis máxima diaria recomendada (400 mg).

Tomar este medicamento con regularidad, sobre todo durante mucho tiempo, puede provocar adicción. Su prescriptor debería haberle explicado durante cuánto tiempo lo va a tomar y cuándo es conveniente dejarlo, cómo hacerlo de forma segura



En raras ocasiones, el aumento de la dosis de este medicamento puede hacerle más sensible al dolor. Si esto ocurre, debe hablar con su prescriptor sobre su tratamiento.

Existe un pequeño riesgo de que experimente el llamado síndrome de la serotonina que puede ocurrir después de haber tomado tramadol en combinación con ciertos antidepresivos o tramadol solo. Acuda inmediatamente al médico si presenta alguno de los síntomas relacionados con este grave síndrome (ver sección 4 "Posibles efectos adversos").

La adicción puede causar síntomas de abstinencia cuando usted deja de tomar este medicamento. Los síntomas de abstinencia pueden incluir inquietud, dificultad para dormir, irritabilidad, agitación, ansiedad, sentir los latidos del corazón (palpitaciones), aumento de la presión arterial, sentirse o estar enfermo, diarrea, pérdida de apetito, temblores, escalofríos o sudoración. Su prescriptor le explicará cómo reducir gradualmente su dosis antes de dejar de tomar el medicamento. Es importante que no deje de tomar el medicamento de forma repentina, ya que es más probable que experimente síntomas de abstinencia.

Los opiáceos sólo deben ser utilizados por las personas a las que se les han recetado. No le dé su medicamento a nadie más. Tomar dosis más altas o más frecuentes de opioides, puede aumentar el riesgo de adicción. El uso excesivo y el mal uso pueden provocar una sobredosis y/o la muerte.

El tramadol es transformado en el hígado por una enzima. Algunas personas tienen una variación de esta enzima y esto puede afectar a las personas de diferentes maneras. En algunas personas, es posible que no obtengan suficiente alivio del dolor, pero otras tienen más probabilidades de sufrir efectos secundarios graves. Si nota alguno de los siguientes efectos secundarios, debe dejar de tomar este medicamento y acudir inmediatamente al médico: respiración lenta o superficial, confusión, somnolencia, pupilas pequeñas, sentirse o estar enfermo, estreñimiento, falta de apetito.

**Hable con su médico si experimenta alguno de los siguientes síntomas mientras toma CALMADOR Solución Inyectable:**

Fatiga extrema, falta de apetito, dolor abdominal intenso, náuseas, vómitos o presión arterial baja. Esto puede indicar que tiene insuficiencia suprarrenal (niveles bajos de cortisol). Si tiene estos síntomas, póngase en contacto con su médico, que decidirá si necesita tomar un suplemento hormonal.

**Toma de CALMADOR con otros medicamentos**

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Debe evitarse el tratamiento simultáneo de CALMADOR con inhibidores de la MAO (cierto tipo de medicamentos utilizados para el tratamiento de la depresión).

El efecto analgésico de **CALMADOR** solución inyectable puede reducirse y la duración de su acción puede acortarse, si toma medicamentos que contengan:

- Carbamazepina (para crisis epilépticas);
- Ondansetrón (para prevenir las náuseas).

**Su médico le indicará si debe usar este medicamento, y en qué dosis**

**El riesgo de efectos adversos aumenta:**

- si está utilizando simultáneamente con CALMADOR con otros analgésicos como morfina y codeína (incluso cuando se usa para el tratamiento de la tos) y alcohol. En estos casos puede sentir somnolencia o mareo. Si esto le ocurre consulte a su médico.
- El uso concomitante de CALMADOR con sedantes o medicamentos para el tratamiento del insomnio (como benzodiazepinas) aumenta el riesgo de somnolencia, dificultades respiratorias (depresión respiratoria), coma y puede ser potencialmente mortal. Debido a esto, solo se debe considerar el uso concomitante cuando no sean posibles otras opciones de tratamiento.

Sin embargo, si su médico le receta tramadol con medicamentos sedantes, deberá limitar le la dosis y la duración del tratamiento concomitante. Informe a su médico sobre todos los medicamentos sedantes que esté tomando y siga de forma rigurosa la recomendación de dosis de su médico. Puede ser útil informar a sus amigos y familiares sobre los signos y síntomas indicados anteriormente. Informe a su médico si experimenta alguno de estos síntomas;

- si está tomando medicamentos que faciliten o puedan provocar crisis convulsivas como es el caso de ciertos antidepresivos o antipsicóticos. El riesgo de crisis convulsivas aumenta si utiliza CALMADOR de forma simultánea a estos medicamentos. Su médico le dirá si CALMADOR es adecuado para usted;
- si está tomando medicamentos para el tratamiento de la depresión. CALMADOR puede interactuar con estos medicamentos y puede experimentar síndrome de serotonina (ver sección 4)
- si está tomando anticoagulantes cumarínicos (medicamentos para diluir la sangre) como por ejemplo la warfarina, mientras está utilizando CALMADOR. El efecto de estos medicamentos en la coagulación sanguínea puede verse afectado y pueden producirse hemorragias;

**Toma de CALMADOR con alimentos y alcohol**

No consuma alcohol durante el tratamiento con este medicamento, ya que su efecto se puede intensificar. Los alimentos no influyen en el efecto del medicamento.

**Niños y adolescentes**

**Uso en niños con problemas respiratorios:** No se recomienda el uso de tramadol en niños con problemas respiratorios, ya que los síntomas de la toxicidad por tramadol pueden empeorar en estos niños.

**Embarazo, lactancia y fertilidad**

**No utilice CALMADOR si está embarazada o cree que podría estarlo**, a menos que lo haya consultado con su médico y se considere que los beneficios del tratamiento superan el daño potencial para el bebé.

Si utiliza CALMADOR durante el embarazo, su bebé puede volverse dependiente y experimentar síntomas de abstinencia después del nacimiento que pueden necesitar tratamiento.

**No utilizar CALMADOR durante la lactancia**, ya que el tramadol pasa a la leche materna y afectará a su bebé.

Basado en la experiencia en humanos, no se sugiere que tramadol influya en la fertilidad de hombres y mujeres.

**Conducción y uso de máquinas**

Pregunte a su médico si puede conducir o utilizar máquinas durante el tratamiento con este CALMADOR. CALMADOR puede causar somnolencia, mareos y visión borrosa y, por tanto, puede afectar a sus reacciones. Si siente que sus reacciones se ven afectadas, no conduzca un coche u otro vehículo, no utilice herramientas eléctricas ni maneje maquinaria.

**El medicamento puede afectar a su capacidad para conducir ya que puede producirle sueño o mareos. No conduzca mientras esté tomando este medicamento hasta que sepa cómo le afecta.**

### **3. CÓMO USAR CALMADOR**

**Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.**

La dosis debe ajustarse a la intensidad de su dolor y a su sensibilidad individual al dolor.

En general, se debe recibir la dosis más baja para aliviar el dolor. Normalmente, serán suficientes dosis diarias de hasta 8 ml de solución inyectable de CALMADOR (equivalente a 400 mg de clorhidrato de tramadol).

A menos que su médico le haya dado instrucciones distintas, la dosis recomendada es:

#### **Adultos y adolescentes mayores de 12 años**

Dependiendo de su dolor puede administrarse dosis de 1-2 ml de CALMADOR (equivalente a 50-100 mg de tramadol clorhidrato). Dependiendo del dolor, el efecto puede durar entre 4-6 horas.

Excepcionalmente, si es clínicamente necesario, su médico puede indicar el uso de una dosis diaria mayor.

#### **Niños**

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

#### **Pacientes de edad avanzada**

En pacientes de edad avanzada (mayores de 75 años) la eliminación de tramadol puede ser lenta. Si este es su caso, su médico podría recomendarle prolongar los intervalos de dosificación.

#### **Pacientes con insuficiencia hepática o renal/pacientes en diálisis**

Si padece alguna enfermedad grave de hígado y/o riñón, el tratamiento no deben recibir CALMADOR solución inyectable.

Si padece trastornos moderados de hígado o riñón su médico podría prolongar los intervalos de dosificación.

#### **¿Cómo y cuándo debe administrar Calmador?**

Intramuscular, subcutánea, intravenosa (inyección lenta) o por perfusión.

La solución Inyectable se inyectará lentamente, por lo general en un vaso sanguíneo bajo la superficie del brazo o se inyectará en el músculo (por lo general en las nalgas) o bajo la piel. Alternativamente, la solución inyectable se diluirá y se infundirá en una vena.

#### **¿Durante cuánto tiempo debe usar Calmador?**

Su médico debe haber hablado con usted sobre la duración del tratamiento. Se encargará de elaborar un plan para interrumpir el tratamiento. En él se indicará cómo reducir gradualmente la dosis y dejar de tomar el medicamento.

#### **Si utiliza más CALMADOR del que debe**

En este caso ¡llame a un médico inmediatamente!

Si ha usado más cantidad de CALMADOR de la indicada, generalmente no tendrá efectos negativos. Debe recibir

la siguiente dosis tal y como se la ha recetado el médico.

Si usted (u otra persona) ha recibido una dosis muy alta de CALMADOR solución inyectable puede producirse contracción de la pupila, vómitos, disminución de la tensión arterial, aumento de las pulsaciones, colapso, disminución del nivel de consciencia hasta coma (inconsciencia profunda), ataques epilépticos y dificultad para respirar que puede llegar a parada respiratoria.

También se ha reportado un síndrome serotoninérgico.

**Si accidentalmente toma una cantidad mayor de la indicada, consulte a su médico o farmacéutico o a 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.

**Si se olvidó una dosis de Calmador**

Si no recibe su Calmador solución inyectable es probable que el dolor vuelva a aparecer. No se administre una dosis doble para compensar la dosis olvidada, simplemente continúe usando el medicamento como lo ha estado haciendo hasta el momento.

**Si interrumpe el tratamiento con CALMADOR**

No deje de usar este medicamento repentinamente a menos que se lo indique su médico. Si quiere dejar de usar este medicamento, hable primero con su médico. Él le dirá cómo hacerlo, normalmente reduciendo la dosis gradualmente para que los efectos desagradables de la abstinencia sean mínimos. Los síntomas de abstinencia como la inquietud, la dificultad para dormir, la irritabilidad, la agitación, la ansiedad, la sensación de los latidos del corazón (palpitaciones), el aumento de la presión arterial, la sensación o el malestar, la diarrea, los temblores, los escalofríos o la sudoración pueden aparecer si deja de tomar este medicamento repentinamente.

**Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico**

#### **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas lo sufran.

➔ **Informe a su médico inmediatamente** si sufre estos efectos o si suceden de repente después de tomar el medicamento.

**Debe consultar al médico inmediatamente si presenta síntomas de una reacción alérgica tales como hinchazón de la cara, la lengua y/o la garganta y/o dificultad para tragar y sarpullido junto con dificultad para respirar.**

Los efectos adversos más frecuentes durante el tratamiento con CALMADOR son náuseas y mareos, que se producen en más de 1 de cada 10 personas.

**Muy frecuentes:** puede afectar a más de 1 de cada 10 personas.

- Mareo,
- Sentirse mal (nauseas).

**Frecuentes:** puede afectar a 1 de cada 10 personas.

- Dolor de cabeza, somnolencia.
- Fatiga.
- Vómitos, sequedad de boca, estreñimiento.
- Sudoración (hiperhidrosis).

**Poco frecuentes:** puede afectar a 1 de cada 100 personas

- Efectos sobre el corazón y la circulación sanguínea (palpitaciones, latidos rápidos, sensación de desmayo o colapso). Estos efectos adversos pueden ocurrir particularmente en pacientes que están incorporados o que realizan un esfuerzo físico.
- Deseo de vomitar (arcadas), malestar gastrointestinal (por ejemplo, sensación de presión en el estómago, hinchazón), diarrea.
- Reacciones dérmicas (por ejemplo, picor, erupción cutánea).

**Raros:** puede afectar a 1 de cada 1.000 personas

- Reacciones alérgicas (por ejemplo, dificultad para respirar, sibilancias, hinchazón de la piel) y shock (fallo circulatorio repentino) han ocurrido en casos muy raros.
  - Latido lento del corazón.
  - Presión arterial aumentada.
  - Sensaciones anormales (por ejemplo, picor, hormigueo, entumecimiento), temblor, crisis epilépticas, tirones musculares, movimientos descoordinados, pérdida transitoria de la consciencia (síncope), trastornos del habla.
  - Las crisis epilépticas se producen principalmente tras el uso de dosis elevadas de tramadol o cuando se ha utilizado en modo simultáneo otro medicamento que pueda inducir las.
  - Cambios en el apetito.
  - Alucinaciones, estado de confusión, trastornos del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas.
  - Pueden aparecer molestias psicológicas después del tratamiento con CALMADOR Solución Inyectable. Su intensidad y naturaleza pueden variar (según la personalidad del paciente y la duración de la terapia). Pueden aparecer como un cambio en el estado de ánimo (principalmente ánimo elevado, ocasionalmente estado de ánimo irritado), cambios en la actividad (generalmente supresión, ocasionalmente aumento) y disminución de la percepción cognitiva y sensorial (cambios en los sentidos y en el reconocimiento, que pueden llevar a errores de juicio).
  - visión borrosa, dilatación excesiva de las pupilas (midriasis), constricción de las pupilas (miosis)
  - respiración lenta, falta de aire (disnea)
  - Se ha notificado un empeoramiento del asma, pero no se ha establecido si fue causado por el tramadol. Si se superan las dosis recomendadas, o si se toman al mismo tiempo otros medicamentos que deprimen la función cerebral, la respiración puede ser más lenta.
  - debilidad muscular
  - Dificultad o dolor al orinar, menos cantidad de orina de lo normal (disuria).

**Muy raros:** puede afectar a 1 de cada 10.000 personas

- Aumento de enzimas hepáticas.

**Frecuencia no conocida:** frecuencia que no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- Disminución de los niveles de azúcar en sangre.
- hipo
- dependencia y adicción (véase la sección "Cómo sé si soy adicto")
- Síndrome serotoninérgico, Síndrome serotoninérgico, que puede manifestarse como cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), y otros efectos, como fiebre, aumento de la frecuencia cardíaca, inestabilidad de la presión arterial, contracciones involuntarias, rigidez muscular, falta de

coordinación y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea) (ver sección 2 "Lo que debe saber antes de tomar CALMADOR solución inyectable").

### **Abstinencia del medicamento**

Cuando deje de recibir CALMADOR Solución Inyectable, puede experimentar los síntomas de abstinencia del medicamento, que incluyen inquietud, dificultad para dormir, irritabilidad, agitación, ansiedad, sentir los latidos del corazón (palpitaciones), aumento de la presión arterial, sentirse o estar enfermo, diarrea, temblores, escalofríos o sudoración

### **¿Cómo puedo saber si soy adicto?**

Si nota alguno de los siguientes signos mientras toma CALMADOR Solución Inyectable, podría ser una señal de que se ha vuelto adicto.

- Necesita tomar el medicamento durante más tiempo del aconsejado por su médico
- Siente que necesita usar más de la dosis recomendada
- Está utilizando el medicamento por razones distintas a las prescritas
- Cuando deja de tomar el medicamento se siente mal, y se siente mejor una vez que vuelve a tomar el medicamento

Si nota alguno de estos signos, es importante que hable con su médico.

### **Comunicación de sospechas de reacciones adversas**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento, informar 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**.

También alternativamente puede comunicarlos directamente al Sistema Nacional de Farmacovigilancia, a través de la página ANMAT.

<http://rea.anmat.gob.ar/Home>

**o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234**

## **5. CONSERVACIÓN**

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

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

## **6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL**

### **CALMADOR**

Cada ampolla o jeringa prellenada contiene como principio activo Tramadol clorhidrato 50 mg.

Otros componentes: ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua uso inyectable, c.s.p. 1 ml

La ampolla ámbar contiene una solución inyectable de aspecto límpido e incoloro o ligeramente amarilla.



**Contenido CALMADOR solución Inyectable 50 mg/1 ml por estuche:** 1, 3, 5 y 6 ampollas; 50 y 100 ampollas de Uso Hospitalario Exclusivo, acompañado de un prospecto e información para pacientes.

Estuche con 1, 3 y 5 jeringas prellenadas; 50 y 100 jeringas prellenadas de Uso Hospitalario Exclusivo, acompañado de un prospecto e información para pacientes.

#### **CALMADOR 100**

Cada ampolla o jeringa prellenada contiene como principio activo Tramadol clorhidrato 100 mg.

Otros componentes: ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua uso inyectable, c.s.p. 2 ml

La ampolla ámbar contiene una solución inyectable de aspecto límpido e incoloro o ligeramente amarilla.

**Contenido CALMADOR 100 solución Inyectable 100 mg/2 ml:** envases con 3 y 6 ampollas; 100 ampollas de Uso Hospitalario Exclusivo, acompañado de un prospecto e información para pacientes.

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 N° .....

#### **FINADIET S.A.C.I.F.I.**

Hipólito Yrigoyen 3769/71 (C1208ABE)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

TE: (011) 4981-5444/5544/5644

[www.finadiet.com.ar](http://www.finadiet.com.ar)



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-84977335- FINADIET - Inf pacientes Solucion inyectable - Certificado N38.641.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.05.22 16:24:03 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.05.22 16:24:04 -03:00