



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

4846

BUENOS AIRES, 16 JUN 2015

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-003690-13-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TAKEDA PHARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TRAMAL PLUS / TRAMADOL CLORHIDRATO - PARACETAMOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TRAMADOL CLORHIDRATO 37,5 mg - PARACETAMOL 325 mg, aprobada por Certificado Nº 50.666.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 4846

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 218 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada TRAMAL PLUS / TRAMADOL CLORHIDRATO - PARACETAMOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TRAMADOL CLORHIDRATO 37,5 mg - PARACETAMOL 325 mg, aprobada por Certificado N° 50.666 y Disposición N° 0811/03, propiedad de la firma TAKEDA PHARMA S.A., cuyos textos constan de fojas 158 a 169, 172 a 183 y 186 a 197, para los prospectos, de fojas 170 a 171, 184 a 185 y 198 a 199, para los rótulos y de fojas 200 a 217, para la información para el paciente.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

4846

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 0811/03 los prospectos autorizados por las fojas 158 a 169, los rótulos autorizados por las fojas 170 a 171 y la información para el paciente autorizada por las fojas 200 a 205, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 50.666 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-003690-13-0

DISPOSICIÓN Nº 4846

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**4046**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.666 y de acuerdo a lo solicitado por la firma TAKEDA PHARMA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TRAMAL PLUS / TRAMADOL CLORHIDRATO - PARACETAMOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TRAMADOL CLORHIDRATO 37,5 mg - PARACETAMOL 325 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0811/03.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-008067-02-7.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, rótulos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 5700/09.	Prospectos de fs. 158 a 169, 172 a 183 y 186 a 197, corresponde desglosar de fs. 158 a 169. Rótulos de fs. 170 a 171, 184 a 185 y 198 a 199, corresponde desglosar de fs. 170 a 171. Información para el paciente de fs. 200 a 217, corresponde desglosar de fs. 200 a 205.

*[Handwritten signature and initials]*



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma TAKEDA PHARMA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 50.666 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....

16 JUN 2015

Expediente Nº 1-0047-0000-003690-13-0

DISPOSICIÓN Nº

4846

Jfs

Handwritten initials: Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

4846



**PROYECTO DE PROSPECTO**

Industria italiana/alemana

**TRAMAL® PLUS**

**TRAMADOL CLORHIDRATO 37,5 mg  
PARACETAMOL 325 mg**

Comprimidos recubiertos

**Venta bajo receta archivada**

**FÓRMULA**

Cada comprimido recubierto contiene:

Tramadol clorhidrato.....	37,5 mg
Paracetamol.....	325,0 mg
Excipientes:	
Celulosa en polvo.....	26,0 mg
Almidón pregelatinizado.....	6,5 mg
Almidón glicolato sódico.....	6,5 mg
Almidón de maíz.....	26,0 mg
Estearato de magnesio.....	2,5 mg
OPADRY amarillo YS-1-6382 G [hipromelosa, dióxido de titanio (E 171), macrogol 400, óxido de hierro amarillo (E172), polisorbato 80].....	11,0 mg
Cera carnauba.....	0,017 mg

**ACCION TERAPÉUTICA**

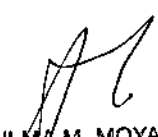
Analgésico opioide.

**INDICACIONES CLÍNICAS**

Los comprimidos recubiertos de TRAMAL® PLUS están indicados para el tratamiento sintomático del dolor moderado a intenso.

El empleo de TRAMAL® PLUS debe estar restringido a los pacientes cuyo dolor moderado a severo requiere una combinación de tramadol y paracetamol.

TRAMAL® PLUS está posicionado como un analgésico del escalón II de la escala analgésica de la OMS y debe ser utilizado por el médico de conformidad con la misma.

  
ZULMA M. MOYA  
TAKEDA PHARMA S.A.  
Apoderada

  
TAKEDA PHARMA S.A.  
SONIA SUTTER  
DIRECTORA TÉCNICA



## ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El tramadol es un analgésico opioide que actúa sobre el sistema nervioso central. El tramadol es un agonista puro no selectivo de los receptores  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$  con mayor afinidad hacia los receptores  $\mu$ . Además, *in vitro* inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina. Estos mecanismos pueden contribuir al efecto analgésico del tramadol.

El tramadol produce un efecto antitusígeno. A diferencia de la morfina, un amplio rango de dosis analgésicas de tramadol no producen un efecto depresor respiratorio. Del mismo modo, la motilidad gastrointestinal no se modifica. Los efectos cardiovasculares son en general leves. Se considera que la potencia del tramadol varía entre un décimo y un sexto de la de la morfina.

El mecanismo preciso de las propiedades analgésicas del paracetamol se desconoce y puede implicar efectos centrales y periféricos.

## FARMACOCINÉTICA

El tramadol se administra en forma racémica y las formas [-] y [+] del tramadol y de su metabolito M1 se detectan en la sangre. Aunque se absorbe rápidamente tras su administración, la absorción es más lenta (y la vida media más larga) que la del paracetamol.

Tras una administración oral única de un comprimido de tramadol/paracetamol (37,5 mg/325 mg), se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de 64,3/55,5 ng/mL [(+) tramadol (-) tramadol] y 4,2 mcg/mL (paracetamol) al cabo de 1,8 horas [(+) tramadol (-) tramadol] y 0,9 horas (paracetamol), respectivamente. La vida media de eliminación ( $t_{1/2\beta}$ ) es de 5,1/4,7 horas [(+) tramadol (-) tramadol] y 2,5 horas paracetamol.

Durante los estudios farmacocinéticos realizados en voluntarios sanos tras la administración única y repetida de TRAMAL® PLUS, no se observaron cambios significativos en los parámetros cinéticos de ninguno de los dos principios activos en comparación con los parámetros de los principios activos cuando se administran solos.

### Absorción

El tramadol racémico es absorbido con rapidez y casi completamente tras la administración oral. La biodisponibilidad absoluta media de una dosis única de 100 mg es de aproximadamente el 75%. Tras la administración repetida, la biodisponibilidad aumenta y alcanza aproximadamente el 90%.

Tras la administración de TRAMAL® PLUS, la absorción oral del paracetamol es rápida y casi completa y tiene lugar fundamentalmente en el intestino delgado. Las concentraciones plasmáticas máximas de paracetamol se alcanzan en una hora y no se ven modificadas por la administración concomitante de tramadol.

La administración oral de TRAMAL® PLUS con alimentos no tiene efectos significativos sobre la concentración plasmática máxima o el grado de absorción, tanto del tramadol como del paracetamol, por lo que TRAMAL® PLUS puede administrarse con independencia de las comidas.

### Distribución

El tramadol tiene una elevada afinidad por los tejidos ( $V_{d,\beta}=203 \pm 40$  L). La ligadura con las proteínas plasmáticas es de alrededor del 20%.

El paracetamol parece distribuirse ampliamente en la mayoría de los tejidos corporales, con excepción de las grasas. Su volumen aparente de distribución es de alrededor de 0,9 L/kg.

Una parte relativamente pequeña (~20%) del paracetamol se une a las proteínas plasmáticas.

ZULMA M. MOYA  
TAKEDA PHARMA S.A.  
Apoderada

TAKEDA PHARMA S.A.  
SONIA SUTTER  
DIRECTORA TÉCNICA



## Metabolismo

El tramadol se metaboliza extensamente tras la administración oral. Alrededor del 30% de la dosis se excreta intacto en la orina, mientras que el 60% se excreta en forma de metabolitos.

El tramadol es metabolizado mediante una O-desmetilación (catalizada por la enzima CYP2D6) en el metabolito M1, y a través de una N-desmetilación (catalizada por la enzima CYP3A) en el metabolito M2. El metabolito M1 es luego metabolizado mediante N-desmetilación y por conjugación con el ácido glucurónico. La vida media de eliminación plasmática del compuesto M1 es de 7 horas. El metabolito M1 tiene propiedades analgésicas y es más potente que el fármaco de origen. Las concentraciones plasmáticas de M1 son varias veces menores que las de tramadol y la contribución al efecto clínico es improbable que se modifique con la administración de dosis múltiples.

El paracetamol se metaboliza fundamentalmente en el hígado a través de dos vías principales: la glucuronización y la sulfatación. La última ruta se puede ver saturada rápidamente con dosis superiores a las terapéuticas. Una pequeña fracción (inferior al 4%) es metabolizada por el citocromo P450 en un producto intermedio activo (la imina N-acetilbenzoquinona), el que en condiciones normales de uso, es detoxificado rápidamente por el glutatión reducido y se excreta en la orina después de conjugarse con cisteína y ácido mercaptúrico. Sin embargo, en casos de sobredosis masiva, aumenta la cantidad de este metabolito tóxico.

## Eliminación

El tramadol y sus metabolitos son eliminados principalmente por los riñones. La vida media del paracetamol es de aproximadamente 2 a 3 horas en los adultos. Es más corta en los niños y ligeramente más prolongada en el recién nacido y en pacientes cirróticos. El paracetamol se elimina principalmente mediante formación de derivados glucurono y sulfoconjugados proporcionales a la dosis. Menos del 9% del paracetamol se excreta sin cambios en la orina. En casos de insuficiencia renal se prolonga la vida media de ambos compuestos.

## **Datos preclínicos de seguridad**

No se han efectuado estudios preclínicos con la combinación fija (tramadol y paracetamol) para evaluar los efectos carcinogénicos o mutagénicos o los efectos sobre la fertilidad.

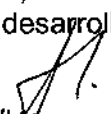
No se ha observado ningún efecto teratogénico que pueda ser atribuido al medicamento en la progenie de las ratas tratadas oralmente con la combinación tramadol/paracetamol.

La combinación tramadol/paracetamol ha demostrado ser embriotóxica y fetotóxica en la rata en dosis tóxicas para la madre (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), lo que representa 8,3 veces la dosis terapéutica máxima en seres humanos. No se han observado efectos teratogénicos con estas dosis. La toxicidad para el embrión y el feto se manifiesta por una disminución del peso fetal y un aumento de las costillas supernumerarias. Dosis más bajas, causantes de efectos menos intensos de toxicidad materna (10/87 y 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol), no produjeron efectos tóxicos en el embrión o el feto.

Los resultados de las pruebas estandarizadas de mutagenicidad no revelaron un riesgo genotóxico potencial asociado al uso de tramadol en los seres humanos.

Los resultados de las pruebas de carcinogenicidad no sugieren que tramadol suponga un riesgo potencial para los seres humanos.

Los estudios efectuados en animales con dosis muy elevadas demostraron efectos sobre la organogénesis, la osificación y la mortalidad neonatal, asociados con toxicidad materna. La fertilidad y el desarrollo de la progenie no fueron afectados. El tramadol atraviesa la barrera placentaria.

  
ZULMA M. MOYA  
TAKEDA PHARMA S.A.  
Apoderada

  
TAKEDA PHARMA S.A.  
SONIA SUTTER  
DIRECTORA TECNICA



4846



No se observaron efectos sobre la fertilidad en ratas machos que recibieron tramadol por vía oral en dosis de hasta 50 mg/kg y de 75 mg/kg en ratas hembras.

Las investigaciones realizadas no mostraron evidencias de un riesgo genotóxico relevante del paracetamol en dosis terapéuticas (es decir, no tóxicas).

Los estudios de larga duración efectuados en ratas y ratones no produjeron evidencias de efectos tumorigénicos relevantes con dosis no hepatotóxicas de paracetamol.

Los estudios realizados en animales y la amplia experiencia en seres humanos no han revelado, hasta el presente, evidencias de toxicidad reproductiva.

## POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

### Posología

#### ADULTOS Y ADOLESCENTES (a partir de los 12 años de edad)

El uso de TRAMAL®PLUS se debe restringir a pacientes en quienes el dolor moderado a severo se considera que requiere una combinación de tramadol y paracetamol.

La dosis debe ser ajustada en forma individual de acuerdo con la intensidad del dolor y la respuesta del paciente.

Se recomienda una dosis inicial de 2 comprimidos recubiertos de TRAMAL® PLUS. Las dosis adicionales pueden administrarse según necesidad, hasta un máximo de 8 comprimidos recubiertos por día (equivalentes a 300 mg de clorhidrato de tramadol y a 2600 mg de paracetamol)

El intervalo de dosis no debe ser menor de seis horas.

En ninguna circunstancia, se debe administrar TRAMAL®PLUS durante un período más prolongado que el estrictamente necesario. Si el uso repetido o el tratamiento a largo plazo con TRAMAL®PLUS es requerido como resultado de la naturaleza y severidad de la enfermedad, entonces se debe realizar un control regular y cuidadoso (con interrupciones en el tratamiento, cuando sea posible), a fin de evaluar si es necesaria la continuación del tratamiento.

#### Niños

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del TRAMAL®PLUS en niños menores de 12 años. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con TRAMAL® PLUS en esta población

#### Ancianos

Se pueden usar las dosis habituales aunque se debe observar que en voluntarios de más de 75 años de edad, la vida media de eliminación del tramadol aumentó en un 17% después de la administración oral. En pacientes de más de 75 años de edad, se recomienda que el intervalo mínimo entre las dosis no sea menor a 6 horas, debido a la presencia de tramadol.

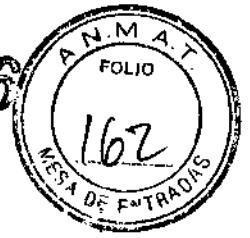
#### Insuficiencia renal

Debido a la presencia de tramadol, no se recomienda el uso de TRAMAL®PLUS en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <10 mL/min). En casos de insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina entre 10 y 30 mL/min), la dosis se debe aumentar cada 12 horas. Como el tramadol es sólo eliminado muy lentamente por hemodiálisis o por hemofiltración, por lo general no se requiere una administración post-diálisis para mantener la analgesia.

ZULMA M. MOYA  
TAKEDA PHARMA S.A.  
Apoderada

TAKEDA PHARMA S.A.  
SONIA SUTTER  
DIRECTORA TÉCNICA

4846



### Insuficiencia hepática

En pacientes con deterioro hepático severo, no se debe usar TRAMAL®PLUS. (Véase: Contraindicaciones) En casos moderados, se debe considerar cuidadosamente la prolongación del intervalo de la dosis. (Véase: Advertencias).

### **Modo de administración**

Los comprimidos recubiertos deben tragarse enteros, con una cantidad suficiente de líquido. No deben partirse o masticarse.

### **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad conocida al tramadol, al paracetamol o a cualquier otro de los excipientes del producto. (Véase: Fórmula)
- Intoxicación aguda con alcohol, fármacos hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o fármacos psicotrópicos.
- TRAMAL® PLUS no debe administrarse a pacientes que están recibiendo inhibidores de la monoaminoxidasa o durante las dos semanas posteriores a la interrupción de su administración.. (Véase: Interacciones medicamentosas)
- Insuficiencia hepática severa.
- Epilepsia no controlada por el tratamiento. (Véase: Advertencias).

### **ADVERTENCIAS**

- Adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad. La dosis máxima de 8 comprimidos recubiertos no debe sobrepasarse. Para evitar el riesgo de una sobredosis inadvertida, los pacientes deben ser instruidos para que no excedan la dosis recomendada y para evitar el uso concomitante de otros medicamentos que contengan paracetamol (inclusive los de venta libre) o clorhidrato de tramadol, sin consultar con el médico.
- En la insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <10mL/min) no se recomienda la administración de TRAMAL® PLUS.
- En pacientes con insuficiencia hepática severa TRAMAL® PLUS no debe emplearse. (Véase: Contraindicaciones). Los riesgos de una sobredosis de paracetamol son mayores en los pacientes con enfermedad hepática no cirrótica por alcoholismo. En los casos moderados, debe considerarse cuidadosamente la prolongación del intervalo de las dosis.
- En la insuficiencia respiratoria severa no se recomienda el uso de TRAMAL® PLUS.
- El tramadol no es un tratamiento de sustitución adecuado para los pacientes dependientes de los opioides. Aunque el tramadol es un agonista opioide, no puede suprimir los síntomas de abstinencia por supresión del tratamiento con morfina.
- Se han observado convulsiones principalmente en pacientes predispuestos o tratados con fármacos que pueden disminuir el umbral de convulsión, en particular los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, analgésicos de acción central o anestésicos locales (Véase: Reacciones Adversas e Interacciones medicamentosas). Los pacientes epilépticos controlados con el tratamiento o los predispuestos a padecer convulsiones sólo deben ser tratados con TRAMAL® PLUS cuando sea absolutamente necesario. Se ha reportado la aparición de convulsiones en pacientes tratados con las dosis recomendadas de tramadol. El riesgo puede incrementarse cuando las dosis de tramadol exceden el límite posológico máximo recomendado.

ZULMA M. MOYA  
TAKEDA PHARMA S.A.  
Aprobada

TAKEDA PHARMA S.A.  
SONIA SUTTER  
DIRECTORA TECNICA

- Uso concomitante de opioides agonistas-antagonistas (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) no se recomienda. (Véase: Interacciones medicamentosas).

## PRECAUCIONES

TRAMAL® PLUS se debe usar con precaución en pacientes dependientes de opioides o en pacientes con traumatismo craneal, en pacientes con predisposición a trastornos convulsivos, trastornos de las vías biliares, en los estados de shock, en estados de alteración de la conciencia por razones desconocidas, con problemas que afecten al centro respiratorio o la función respiratoria, o con una presión intracraneal elevada.

La sobredosificación de paracetamol puede causar toxicidad hepática en algunos pacientes.

El tramadol, en dosis terapéuticas, tiene el potencial para causar síntomas de abstinencia. Raramente, se han reportado casos de dependencia y abuso (Véase: Efectos adversos).

Pueden aparecer los síntomas de reacciones de abstinencia, similares a los que se observan durante la abstinencia de opiáceos.

En un estudio, el uso de tramadol durante la anestesia con enflurano y óxido nitroso incrementó el despertar intraoperatorio. Hasta que no se disponga de mayor información, el uso de tramadol durante los planos superficiales de la anestesia debe ser evitado.

## Embarazo

Dado que TRAMAL® PLUS es una combinación fija cuyos principios activos incluyen tramadol, no debe ser utilizado en el embarazo.

- *Datos relativos al paracetamol:*

Los estudios epidemiológicos en el embarazo en seres humanos no han demostrado que el paracetamol tenga efectos nocivos utilizado en las dosis recomendadas.

- *Datos relativos al tramadol:*

El tramadol no debe ser utilizado durante el embarazo debido a que es inadecuada la evidencia disponible para evaluar la seguridad del fármaco en las mujeres embarazadas. El tramadol, administrado antes o durante el parto, no afecta la contractilidad uterina. En el recién nacido, puede inducir cambios en la frecuencia respiratoria que, por lo general, no son clínicamente relevantes. El uso prolongado durante el embarazo puede derivar en dependencia física y provocar síntomas de abstinencia post-parto en el recién nacido.

## Lactancia

Dado que TRAMAL® PLUS es una combinación fija cuyos principios activos incluyen tramadol, no debe ser utilizado durante la lactancia.

- *Datos relativos al paracetamol:*

El paracetamol es excretado en la leche materna pero no en cantidades clínicamente significativas. Los datos publicados disponibles no contraindican el amamantamiento cuando la madre utiliza medicamentos que contienen paracetamol como único ingrediente.

ZULMA M. MOYA  
TAKEDA PHARMA S.A.  
Apoderada

SONIA SUTTER  
DIRECTORA TÉCNICA

787



- *Datos relativos al tramadol:*

El tramadol y sus metabolitos se encuentran en la leche materna en pequeñas cantidades. Un niño puede ingerir alrededor del 0,1% de la dosis administrada a la madre. El tramadol no debe administrarse durante la lactancia.

### **Empleo en Pediatría**

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del TRAMAL®PLUS en niños menores de 12 años. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con TRAMAL® PLUS en esta población

### **Empleo en Geriatría**

Se pueden usar las dosis habituales aunque se debe observar que en voluntarios de más de 75 años de edad, la vida media de eliminación del tramadol aumentó en un 17% después de la administración oral. En pacientes de más de 75 años de edad, se recomienda que el intervalo mínimo entre las dosis no sea menor a 6 horas, debido a la presencia de tramadol.

### **Efectos sobre la capacidad de conducción de vehículos y utilización de maquinaria.**

El tramadol puede ocasionar somnolencia o mareos que pueden intensificarse por el alcohol u otros depresores del sistema nervioso central. En caso de presentar estos síntomas el paciente no debe conducir vehículos u operar maquinaria.

### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

Está contraindicado el uso concomitante con:

- *Inhibidores de la MAO no selectivos:*

Riesgo de síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, sudoración, temblores, confusión, incluso coma.

- *Inhibidores de la MAO A selectivos:*

Extrapolación de los inhibidores MAO no selectivos. Riesgo de síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, sudoración, temblores, confusión, incluso coma.

- *Inhibidores de la MAO B selectivos:*

Síntomas de excitación central que evocan un síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, sudoración, temblores, confusión, incluso coma. En caso de tratamiento reciente con inhibidores de la monoaminooxidasa, debe retrasarse dos semanas el comienzo del tratamiento con tramadol.

No se recomienda el uso concomitante con:

- *Alcohol.*

El alcohol aumenta el efecto sedante de los analgésicos opioides. La disminución del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y la utilización de máquinas. Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.

- *Carbamacepina y otros inductores enzimáticos:*

Riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas de tramadol.

ZULMA M. MOYA  
TAKEDA PHARMA S.A.  
Apoderada

TAKEDA PHARMA S.A.  
SONIA SUTTER  
DIRECTORA TÉCNICA


4810



• *Opioides agonistas-antagonistas (buprenorfina, nalbufina, pentazocina):*  
Debido a la disminución del efecto analgésico por el efecto de bloqueo competitivo en los receptores, con riesgo de presentación del síndrome de abstinencia.

Precauciones que deben tenerse en cuenta en caso de uso concomitante:

- En casos aislados se ha informado la aparición de síndrome serotoninérgico con una conexión temporal con el uso terapéutico de tramadol en combinación con otros fármacos serotoninérgicos, tales como inhibidores de la recaptación de serotonina (SSRIs) y triptanos. Los indicios de aparición de un síndrome serotoninérgico pueden ser p.ej.: confusión, agitación, fiebre, sudoración, ataxia, hiperreflexia, mioclonos y diarrea.
- *Otros derivados de los opioides (incluyendo fármacos antitusígenos y tratamientos sustitutivos), benzodiacepinas y barbitúricos.*  
Aumento del riesgo de depresión respiratoria, que puede resultar mortal en casos de sobredosis.
- *Otros depresores del sistema nervioso central, como otros derivados de opioides (incluyendo fármacos antitusivos y tratamientos sustitutivos), barbitúricos, benzodiacepinas, otros ansiolíticos, hipnóticos, antidepresivos sedantes, antihistaminas sedantes, neurolépticos, fármacos antihipertensivos de acción central, talidomida y baclofeno.*  
Estos fármacos pueden provocar un aumento de la depresión central. El efecto sobre la atención puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y la utilización de máquinas.
- Según criterio médico, deben efectuarse controles periódicos del tiempo de protrombina cuando se administren en forma concomitante TRAMAL® PLUS y compuestos similares a la warfarina, debido a los informes sobre el incremento de la RIN (Razón Internacional Normalizada).
- Otros fármacos que inhiben la isoenzima CYP3A4, tales como el ketoconazol y la eritromicina, pueden inhibir el metabolismo del tramadol (N-desmetilación) y probablemente también al metabolito activo O-desmetilado. La importancia clínica de esta interacción no ha sido estudiada.
- *Medicamentos que reducen el umbral convulsivo, como bupropion, antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos y neurolépticos.*  
El uso concomitante de tramadol con estos fármacos puede aumentar el riesgo de convulsiones. La velocidad de absorción del paracetamol puede ser incrementada por la metoclopramida o la domperidona y reducida por la colestiramina.
- En un número limitado de estudios, la administración previa o posterior a la operación del antiemético antagonista 5-HT3 ondansetron incrementó los requerimientos de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio.

  
ZULMA M. MOYA  
TAKEDA PHARMA S.A.  
Apoderada

  
TAKEDA PHARMA S.A.  
SONIA SUTTER  
DIRECTORA TECNICA





## REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos realizados con la combinación de paracetamol/tramadol son náuseas, mareos y somnolencia, observados en más del 10% de los pacientes.

Frecuencia Sistemas-órganos	Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Ocasionales ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )	Raras ( $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$ )
Trastornos del sistema cardiovascular			Hipertensión, palpitaciones, taquicardia, arritmia.	
Trastornos del sistema nervioso central y periférico	Mareos, somnolencia	Cefalea, temblores	Contracciones musculares involuntarias, parestesias, acúfenos.	Ataxia, convulsiones, <u>síncope</u> , <u>desórdenes del gusto</u> .
Trastornos psiquiátricos		Confusión, cambios del estado de ánimo (ansiedad, nerviosismo, euforia), trastornos del sueño.	Depresión, alucinaciones, paroniria, amnesia.	Dependencia farmacológica.
Trastornos visuales				Visión borrosa.
Trastornos del aparato respiratorio			Disnea.	
Trastornos del aparato digestivo	Náuseas.	Vómitos, constipación, sequedad de boca, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia.		Disfagia, melena
Trastornos del hígado y vías biliares			Aumento de las transaminasas hepáticas.	
Trastornos de la piel y anexos		Sudoración, prurito.	Reacciones dérmicas (rash, urticaria).	
Trastornos del aparato urinario			Albuminuria, trastornos de la micción (disuria y retención urinaria).	
Organismo en su totalidad			Temblores, sofocos, dolor torácico.	

ZULMA M. MOYER  
TAKEDA PHARMA S.A.  
Aprobada

TAKEDA PHARMA S.A.  
SONIA SUTTER  
DIRECTORA TECNICA



Aunque no fueron observados durante los ensayos clínicos, los siguientes efectos indeseables, conocidos por estar relacionados con la administración de tramadol o paracetamol, no pueden ser excluidos:

#### Tramadol

- Hipotensión postural, bradicardia, colapso (tramadol)
- Los informes de farmacovigilancia posteriores a la comercialización del tramadol han revelado, con frecuencia rara, alteraciones del efecto de la warfarina, incluyendo aumento del tiempo de protrombina.
- Casos raros ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ): Reacciones alérgicas con síntomas respiratorios (disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia.
- Casos raros ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ): cambios en el apetito, debilidad motora, depresión respiratoria.
- Pueden aparecer efectos colaterales que afectan las funciones psíquicas con la administración de tramadol, los que pueden variar en intensidad y naturaleza, dependiendo de la personalidad del paciente y la duración del tratamiento. Estos incluyen cambios del estado de ánimo, (habitualmente euforia y ocasionalmente disforia), cambios en las actividades (habitualmente supresión y ocasionalmente incremento) y cambios en la capacidad cognitiva y sensorial (trastornos en la percepción de la conducta).
- Se ha reportado agravamiento del asma, aunque la relación causal no ha sido establecida.
- Pueden producirse síntomas de reacciones de abstinencia similares a los que se observan durante la abstinencia de opiáceos, tales como: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas que muy rara vez han sido observados, si la administración de tramadol es interrumpida abruptamente, incluyen: ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesias, acúfenos y síntomas no habituales del sistema nervioso central.

#### Paracetamol

- Los eventos adversos con paracetamol son raros, pero pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad, incluyendo rash cutáneo. Se han informado casos de discrasias sanguíneas, incluyendo trombocitopenia y agranulocitosis, pero estos casos no necesariamente tuvieron relación de causalidad con la administración de paracetamol.
- Existen varios reportes que sugieren que el paracetamol puede producir hipoprotrombinemia cuando se administra con compuestos similares a la warfarina. En otros estudios, el tiempo de protrombina no experimentó cambios.

### **ANTAGONISMOS Y ANTIDOTISMOS**

Véase: Sobredosificación.

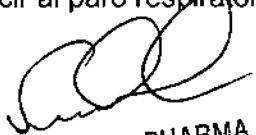
### **SOBREDOSIFICACIÓN**

TRAMAL® PLUS es una combinación fija de principios activos. Los casos de sobredosis pueden incluir los signos y síntomas de toxicidad del tramadol o del paracetamol o de estos dos principios activos juntos.

*Síntomas de la sobredosis debidos al tramadol:*

En principio, en la intoxicación con tramadol deben esperarse los mismos síntomas que se observan con otros analgésicos de acción central (opioides). Éstos incluyen en particular: miosis, vómitos, colapso cardiovascular, trastornos cognitivos, incluyendo coma, convulsiones y depresión respiratoria que puede conducir al paro respiratorio.

ZULMA M. MOYA  
TAKEDA PHARMA S.A.  
Apoderada

  
TAKEDA PHARMA S.A.  
SONIA SUTTER  
DIRECTORA TÉCNICA

168



### *Síntomas de sobredosis debidos a paracetamol:*


La sobredosis es una preocupación particular en los niños pequeños. Los síntomas de la sobredosis de paracetamol que aparecen en las primeras 24 horas son: Palidez, náuseas, vómitos, anorexia y dolor abdominal. El daño hepático puede hacerse aparente 12 a 48 horas después de la ingestión. Pueden producirse anomalías en el metabolismo de la glucosa y acidosis metabólica. En casos severos de intoxicación, la insuficiencia hepática puede evolucionar hacia la encefalopatía, coma y muerte. La insuficiencia renal aguda con necrosis tubular aguda puede desarrollarse aun en ausencia de un daño hepático severo. Se han reportado casos de arritmias cardíacas y pancreatitis.

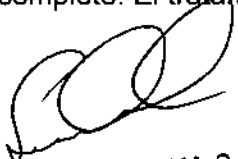
El daño hepático es posible en adultos que han ingerido 7,5-10 g o más de paracetamol. Se considera que las cantidades excesivas de un metabolito tóxico (detoxificadas habitualmente por el glutatión cuando se ingieren dosis normales de paracetamol) se ligan en forma irreversible con el tejido hepático.

### **Tratamiento de emergencia:**

- Trasladar inmediatamente a una unidad especializada.
- Mantener las funciones respiratoria y circulatoria.
- Antes de empezar el tratamiento, se debe tomar una muestra de sangre lo antes posible para medir la concentración plasmática de paracetamol y tramadol y con el fin de realizar pruebas hepáticas.
- Realizar pruebas hepáticas al comienzo (de la sobredosis) y repetir cada 24 horas. Habitualmente se observa un aumento de las enzimas hepáticas (ASAT, ALAT), que se normaliza al cabo de una o dos semanas.
- Vaciar el estómago provocando el vómito (cuando el paciente está consciente) mediante irritación o lavado gástrico.
- Instaurar medidas de soporte, tales como mantener la permeabilidad de las vías aéreas y la función cardiovascular. La naloxona puede ser usada para revertir la depresión respiratoria. Las convulsiones pueden ser controladas con diazepam.
- El tramadol se elimina del suero en cantidades mínimas mediante la hemodiálisis o la hemofiltración. Por lo tanto, el tratamiento de la intoxicación aguda con TRAMAL® PLUS sólo mediante el empleo de hemodiálisis o hemofiltración no es adecuado para desintoxicación.

El tratamiento inmediato es esencial en el manejo de una sobredosis de paracetamol. A pesar de la ausencia de síntomas precoces, los pacientes deben ser trasladados con urgencia a un medio hospitalario para su atención médica inmediata. Los adultos o adolescentes que hayan ingerido alrededor de 7,5 g o más de paracetamol en las 4 horas previas, o los niños que hayan ingerido  $\geq 150$  mg/kg de peso corporal de paracetamol en las 4 horas previas, deben ser sometidos a un lavaje gástrico. Las concentraciones hemáticas de paracetamol deben medirse después de 4 horas de ocurrida la sobredosis para poder evaluar el riesgo de aparición de daño hepático (nomograma de sobredosificación con paracetamol). Puede requerirse la administración oral de metionina o de N-acetilcisteína (NAC) por vía intravenosa, lo que puede tener un efecto beneficioso por lo menos hasta las 48 horas posteriores a la sobredosificación. La administración intravenosa de NAC es más útil cuando se inicia dentro de las 8 horas de producida la sobredosis. Sin embargo, la NAC debe ser administrada aún si han transcurrido más de 8 horas antes de la admisión del paciente y debe continuarse hasta concluir un tratamiento completo. El tratamiento con NAC

  
ZULMA M. MOYA  
TAKEDA PHARMA S.A.  
Apoderada

  
TAKEDA PHARMA S.A.  
SONIA SUTTER  
DIRECTORA TECNICA



4209



debe iniciarse de inmediato cuando se sospeche una sobredosis masiva. Las medidas generales de soporte deben estar disponibles.

Prescindiendo de la cantidad de paracetamol ingerida que se informe, el antídoto para el paracetamol, la NAC, debe ser administrado por vía oral o intravenosa, tan pronto como sea posible, preferentemente dentro de las 8 horas posteriores a la sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRIA Dr. RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247  
HOSPITAL Dr. A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Optativamente con otros centros de intoxicaciones.

**Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

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

**PRESENTACIONES**

Envase con 2,10, 20, 80, 90 y 100 comprimidos recubiertos.  
Las tres últimas presentaciones son para uso exclusivo hospitalario.

**CONSERVACIÓN**

Conservar entre 15 y 30°C

**CÓDIGO ATC: N02AX52**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 50.666

Director Técnico: Sonia Sutter – Farmacéutica

**Elaborado en:**

**GRÜNENTHAL GmbH**  
Zieglerstrasse 6, D-52078  
Aachen, Alemania.

**Y/O**

FARMACEUTICI FORMENTI S. p. A  
Via Correggio 43 – 20149  
Milán, Italia

Importado por:  
**Takeda Pharma S.A.**  
Tronador 4890 - Buenos Aires - Argentina

ZULMA M. MOYA  
TAKEDA PHARMA S.A.  
Aporoderada

  
TAKEDA PHARMA S.A.  
SONIA SUTTER  
DIRECTORA TECNICA

26

4846



**PROYECTO DE ROTULO**

Industria italiana/alemana

Envase con 2 comprimidos recubiertos

**TRAMAL® PLUS**

**TRAMADOL CLORHIDRATO 37,5 mg  
PARACETAMOL 325 mg**

Comprimidos recubiertos

**Venta bajo receta archivada**

**FÓRMULA**

Cada comprimido recubierto contiene:

Tramadol clorhidrato.....	37,5 mg
Paracetamol.....	325,0 mg
Excipientes:	
Celulosa en polvo.....	26,0 mg
Almidón pregelatinizado.....	6,5 mg
Almidón glicolato sódico.....	6,5 mg
Almidón de maíz.....	26,0 mg
Estearato de magnesio.....	2,5 mg
OPADRY amarillo YS-1-6382 G [hipromelosa, dióxido de titanio (E 171), macrogol 400, óxido de hierro amarillo (E172), polisorbato 80].....	11,0 mg
Cera carnauba.....	0,017 mg

**POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:**

Ver folleto interno.

**Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

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

**NOTA:**

Idéntico texto llevarán las presentaciones con 10, 20, 80, 90 y 100 comprimidos recubiertos  
Las tres últimas presentaciones son para uso exclusivo hospitalario.

ZULMA M. MOYA  
TAKEDA PHARMA S.A.  
Aprobada

TAKEDA PHARMA S.A.  
SONIA SUTTER  
DIRECTORA TECNICA

484



**CONSERVACIÓN**

Conservar entre 15 y 30°C

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 50.666

Lote/Partida N°.

Fecha de Vencimiento:

Director Técnico: Sonia Sutter – Farmacéutica

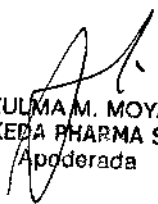
**Elaborado en:**

**GRÜNENTHAL GmbH**  
Zieglerstrasse 6, D-52078  
Aachen, Alemania.

**Y/O**

FARMACEUTICI FORMENTI S. p. A  
Vía Correggio 43 – 20149  
Milán, Italia

Importado por:  
**Takeda Pharma S.A.**  
Tronador 4890 - Buenos Aires - Argentina

  
ZULMA M. MOYA  
TAKEDA PHARMA S.A.  
Apoderada

  
TAKEDA PHARMA S.A.  
SONIA SUTTER  
DIRECTORA TECNICA



**PROYECTO DE PROSPECTO**

Industria Italiana/Alemana

**TRAMAL PLUS**

**Tramadol clorhidrato 37,5 mg**

**Paracetamol 325 mg**

Comprimidos recubiertos

**Venta bajo receta archivada**

**¿Qué contiene tramal Plus?**

**Cada comprimido recubierto contiene:**

Tramadol Clorhidrato.....37,5 mg.

Paracetamol.....325 mg.

Excipientes:

Celulosa en polvo.....26,0 mg.

Almidón 'pregelatinizado.....6,5 mg.

Almidón glicolato solido.....6,5 mg.

Almidón de maíz.....26, 0 mg.

Estearato de magnesio.....2,5 mg.

OPRADY amarillo YS-1-6382 G [hipromelosa, dióxido de titanio (E171), macrogol 400, oxido de hierro amarillo (E172), polisorbato 80].....11 mg.

Cera camauba.....0,017 mg.

**¿Qué efecto tiene Tramal Plus?**

Efecto analgésico.

*[Handwritten signature]*  
ZULIA M. GONZALEZ  
TRAMAL PLUS S.A.  
BOGOTÁ, COLOMBIA

*[Handwritten signature]*  
VARECA PHARMA S.A.  
BOGOTÁ, COLOMBIA

*[Handwritten mark]*



### ¿Para qué se utiliza el Tramal Plus?

El Tramal Plus está indicado para el tratamiento sintomático del dolor moderado a intenso.

El Tramal Plus debe ser utilizado en pacientes cuyo dolor moderado o severo requiere una combinación de tramadol y paracetamol.

### ¿Cómo se utiliza el Tramadol Plus?

#### **ADULTOS Y ADOLESCENTES (a partir de los 12 años de edad)**

Se recomienda una dosis inicial de 2 comprimidos recubiertos de Tramal Plus. Las dosis adicionales, pueden administrarse según necesidad, hasta un máximo de 8 comprimidos recubiertos por día.

El intervalo de dosis no debe ser menos de 6 horas.

En ninguna circunstancia, se debe administrar Tramal Plus durante un periodo mas prolongado que el estrictamente necesario.

#### **NIÑOS**

No se recomienda su uso en menores de 12 años.

### ¿Qué personas no pueden recibir este medicamento?

- Niños menores de 12 años.
- Hipersensibilidad conocida a alguno de sus componentes.
- Enfermedad grave del hígado.
- Epilépticos difíciles de controlar con el tratamiento.
- Intoxicación con alcohol, o con medicamentos.
- Embarazadas y en la lactancia.

ZULMA M. MOYA  
TAKEDA PHARMA S.A.  
Asesorado

TAKEDA PHARMA S.A.  
SONIA BUTLER  
DIRECTORA TÉCNICA



**¿Qué reacción adversa puede provocarme este medicamento?**

frecuencia / órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Ocasionales	Raras
Trastornos del Corazón			Presión arterial alta, palpitaciones.	
Trastornos del Sistema nervioso central	Mareos, Sueño.	Dolor de cabeza, temblores.	Hormigueos, Temblores musculares, ruidos en los oídos.	Convulsiones, descoordinación en los movimientos.
Trastornos psiquiátricos		Confusión, cambios en el estado de ánimo, dificultad para dormir	Depresión, falta de memoria	Dependencia al medicamento.
Trastornos visuales				Visión borrosa
Trastornos del aparato respiratorio			Sensación de falta de aire	
Trastornos del aparato digestivo	nauseas	Vómitos, sequedad de vientre y de boca, diarrea, dolor de panza, gases, indigestión.		Materia fecal negra (melena), dificultad para tragar.
Trastorno del hígado y vesícula			Aumento de las enzimas del hígado( se evalúa con el análisis de sangre)	
Trastornos de la piel		Transpiración, picazón.	alergia	
Trastornos del aparato urinario			Dolor al orinar, dificultad para orinar, albumina(proteína) en orina	
Todo el organismo			Temblores, sofocos, dolor del tórax	

Reacciones adversas del tramadol:

- disminución de la presión postural, desmayo.
- reacciones alérgica con síntomas respiratorios (falta de aire, broncoespasmo, sibilancias).
- agravamiento del asma

Reacciones adversa del paracetamol:

- Alergias.

*[Signature]*  
 EULALIA M. GOYA  
 FARMACIA S.A.  
 APODADO

*[Signature]*  
 FAREDA PHARMA S.A.  
 SONIA SUTLER  
 DIRECTORA TÉCNICA

*[Handwritten mark]*



**¿Qué cuidados debo tener antes de tomar este medicamento?**

Consulte a su médico en los siguientes casos:

- Si Ud. está tomando otro medicamento.
- Si conoce o sospecha que padece de trastornos en hígado y/o riñón.
- Si recuerda haber tenido alguna reacción alérgica a alguno de los componentes del medicamento.
- Si usted está embarazada o dando de mamar.

**¿Qué cuidado debo tener mientras tomo Tramal Plus?**

- Si al tomar Tramal Plus, persiste el dolor, consultar con su médico.
- Si al tomar Tramal Plus, aparece alguna reacción adversa de las mencionadas anteriormente, debe consultar a su médico inmediatamente o acercarse a un servicio de emergencias.

**Interacciones con medicamentos:**

Esta contraindicado su uso con:

-Ciertos fármacos antidepresivos (inhibidores de la IMAO no selectivos de la IMAO A y B).

No se recomienda el uso concomitante con:

-Alcohol.

-Carbamacepina u otros inductores enzimáticos.

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

ZULMAY MOYA  
TAREDA PHARMA S.A.  
Asesoradora

  
TAREDA PHARMA S.A.  
SONIA SUTTER  
DIRECTORA TÉCNICA



**SOBREDOSIS**

Ante cualquier eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano en forma urgente o comunicarse con los Centros de Toxicología.

HOSPITAL PEDIATRICO RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

Optativamente, otros centros de intoxicaciones.

**PRESENTACIONES:**

Envase con 2, 10, 20, 80, 90 y 100 comprimidos recubiertos.

Las tres últimas presentaciones son para uso exclusivamente hospitalario.

**CONSERVACION:**

Conservar entre 15° y 30°C.

**CODIGO ATC:** N02AX52

Especialidad Medicinal Autorizada Por EL Ministerio De Salud

Certificado N° 50.666


Director Técnico: Silvia G. Peretto-Farmacéutica

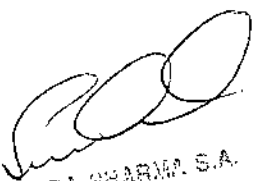
**ELABORADO EN:**

**GRÜNENTHAL GmbH**

**Zieglestrasse 6, D-52078**

**Aachen, Alemania**

  
ZULMA M. MOYA  
TAKEDA PHARMA S.A.  
Argentina

  
TAKEDA PHARMA S.A.  
SILVIA GUTTER  
DIRECTORA TÉCNICA





4846



Y/O

FARMACEUTI FORMENTI S.p.A


Via Correggio 43-20149


Milan-Italia.

Importado por:

NYCOMED S.A

Tronador 4890-Buenos Aires-Argentina.

  
ZULMA M. LUCINI  
TANEDA PHARMA S.A.  
Agencia

  
TANEDA PHARMA S.A.  
SONIA SAITER  
DIRECTORA TECNICA

