



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

DISPOSICIÓN Nº **0256**

BUENOS AIRES, **14** ENE 2015

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010067-14-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones CIPHER PHARMACEUTICALS INC, representada por la firma MONTE VERDE S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art.4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.



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

DISPOSIÓN N° 0256

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Gestión de Información Técnica.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 1886/14.



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

DISPOSICIÓN N° 0256

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ULTRAGESIC y nombre/s genérico/s TRAMADOL CLOHIDRATO, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por MONTE VERDE S.A., representante de CIPHER PHARMACEUTICALS INC, con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º: Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:
"ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD,



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

DISPOSICIÓN Nº

0256

CERTIFICADO Nº...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º: Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-010067-14-4

DISPOSICIÓN Nº:

0256

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



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD

MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: **0256**

Nombre comercial: ULTRAGESIC

País de origen de elaboración: PUERTO RICO - ESTADOS UNIDOS.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: GALEPHAR PHARMACEUTICAL RESEARCH INC. (GRANEL Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO) - MONTE VERDE S.A. (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO).

Domicilio de los establecimientos elaboradores: CARR. 925 KM. 6,1, BARRIO JUNQUITOS, HUMACAO, PUERTO RICO, C.P. PR00792; ROAD 198, KM. 14,7 N° 100, JUNCOS INDUSTRIAL PARK, JUNCOS, PUERTO RICO, C.P. PR00777-3873, (GRANEL Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO) - R.N. N° 40 S/N ESQ. CALLE 8, POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN, ARGENTINA, C.P. 5400 (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO).

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: R.N. N° 40 S/N ESQ. CALLE 8, POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN, ARGENTINA, C.P. 5400



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

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULA DE LIBERACION CONTROLADA

Nombre Comercial: ULTRAGESIC 150 mg.

Clasificación ATC: NO2AX02.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL MANEJO DE DOLOR CRÓNICO MODERADO A MODERADAMENTE SEVERO EN ADULTOS QUE NECESITAN TRATAMIENTO DE SU DOLOR LAS 24 HS DEL DIA POR UN PERIODO PROLONGADO DE TIEMPO.

Concentración/es: 150 mg de TRAMADOL CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TRAMADOL CLORHIDRATO 150 mg.

Excipientes: CELULOSA MICROCRISTALINA (Avicel pH 101 y Avicel pH 102) 84.4 mg, SUCROSA ESTEARATO 7.7 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 6.24 mg, TALCO 13.4 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 1.66 mg, POLISORBATO 80 0.086 mg, ELMULSION DE SIMETICONA 0.0647 mg, EUDRAGIT NE30D 44 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 200 MESH 18.5 mg, POVIDONA K 30 1.5 mg, ALMIDON DE MAIZ 4.7 mg, ALMIDON GLICOLATO SODICO⁽¹⁾ 2 mg, ⁽¹⁾ (ALMIDON DE PAPA). COMPOSICION DE LA CAPSULA: CAPSULA BLANCA OPACA CON LA INSCRIPCION "G322" EN LA TAPA Y "150" EN EL CUERPO, EN TINTA DORADA, DIOXIDO DE TITANIO 2.79 mg, GELATINA 78.8 mg, AGUA PURIFICADA 14.4



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

mg. TINTA DE LA CAPSULA: GOMA LACA, ALCOHOL ANHIDRO, ALCOHOL ISOPROPILICO, ALCOHOL BUTILICO, PROPILENGLICOL, SOLUCION DE AMONIACO CONCENTRADO, DIMETICONA, OXIDO DE HIERRO AMARILLO- JPE E 172.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD:

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 5 CAPSULAS DE LIBERACION CONTROLADA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 5 CAPSULAS DE LIBERACION CONTROLADA.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: FRASCO BIEN CERRADO. TEMPERATURA DESDE 15°C HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULA DE LIBERACION CONTROLADA

Nombre Comercial: ULTRAGESIC 200 mg

Clasificación ATC: N02AX02.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL MANEJO DE DOLOR CRÓNICO MODERADO A MODERADAMENTE SEVERO EN ADULTOS QUE NECESITAN TRATAMIENTO DE SU DOLOR LAS 24 HS DEL DIA POR UN PERIODO



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

PROLONGADO DE TIEMPO.

Concentración/es: 200 mg de TRAMADOL CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TRAMADOL CLORHIDRATO 200 mg.

Excipientes: CELULOSA MICROCRISTALINA (Avicel pH 101 y Avicel pH 102) 109 mg, SUCROSA ESTEARATO 10.3 mg, HIDROXÍPROPILMETILCELULOSA USP 2910 8.30 mg, TALCO 17.8 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 1.95 mg, POLISORBATO 80 0.0115 mg, ELMULSION DE SIMETICONA 0.086 mg, EUDRAGIT NE30D 58.5 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 200 MESH 6 mg, POVIDONA K 30 1.5 mg, ALMIDON DE MAIZ 4.7 mg, ALMIDON GLICOLATO SODICO⁽¹⁾ 2 mg, ⁽¹⁾ (ALMIDON DE PAPA). COMPOSICION DE LA CAPSULA: CAPSULA BLANCA OPACA CON LA INSCRIPCION "G253" EN LA TAPA Y "200" EN EL CUERPO, EN TINTA VIOLETA, DIOXIDO DE TITANIO 2.79 mg, GELATINA 78.8 mg, AGUA PURIFICADA 14.4 mg. TINTA DE LA CAPSULA: GOMA LACA, ALCOHOL ANHIDRO, ALCOHOL ISOPROPILICO, ALCOHOL BUTILICO, PROPILENGLICOL, SOLUCION DE AMONIACO CONCENTRADO, DIOXIDO DE TITANIO, LACA CALCICA E-180 D&C ROJO #7, FD&C AZUL #2 LACA ALUMINICA E-132.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 5 CAPSULAS DE LIBERACION CONTROLADA.



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

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 5 CAPSULAS DE LIBERACION CONTROLADA.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: FRASCO BIEN CERRADO. TEMPERATURA DESDE 15°C HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULA DE LIBERACIÓN CONTROLADA

Nombre Comercial: ULTRAGESIC 300 mg.

Clasificación ATC: N02AX02.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL MANEJO DE DOLOR CRÓNICO MODERADO A MODERADAMENTE SEVERO EN ADULTOS QUE NECESITAN TRATAMIENTO DE SU DOLOR LAS 24 HS DEL DIA POR UN PERIODO PROLONGADO DE TIEMPO.

Concentración/es: 300 mg de TRAMADOL CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TRAMADOL CLORHIDRATO 300 mg.

Excipientes: CELULOSA MICROCRISTALINA (Avicel pH 101 y Avicel pH 102) 175 mg, SUCROSA ESTEARATO 17.1 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 3.9 mg, TALCO 29.7 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 2.71 mg, POLISORBATO 80 0.191 mg, ELMULSION DE SIMETICONA 0.144 mg, EUDRAGIT NE30D 97.6 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 200 MESH 6 mg, POVIDONA K 30 1.5 mg, ALMIDON



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

DE MAIZ 4.7 mg, ALMIDON GLICOLATO SODICO⁽¹⁾ 2 mg, ⁽¹⁾ (ALMIDON DE PAPA). COMPOSICION DE LA CAPSULA: CÁPSULA BLANCA OPACA CON LA INSCRIPCION "G254" EN LA TAPA Y "300" EN EL CUERPO, EN TINTA ROJA, DIOXIDO DE TITANIO 3.46 mg, GELATINA 97.7 mg, AGUA PURIFICADA 17.9 mg. TINTA DE LA CAPSULA: GOMA LACA, ALCOHOL ANHIDRO, ALCOHOL ISOPROPILICO, ALCOHOL BUTILICO, PROPILENGLICOL, SOLUCION DE AMONIACO CONCENTRADO, DIOXIDO DE TITANIO, LACA CALCICA E-180, D&C ROJO#7, D&C #10 LACA ALUMINICA AMARILLA E-132.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 5 CAPSULAS DE LIBERACION CONTROLADA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 5 CAPSULAS DE LIBERACION CONTROLADA.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: FRASCO BIEN CERRADO. TEMPERATURA DESDE 15°C HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULA DE LIBERACION CONTROLADA.

Nombre Comercial: ULTRAGESIC 100 mg.



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

Clasificación ATC: N02AX02.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL MANEJO DE DOLOR CRÓNICO MODERADO A MODERADAMENTE SEVERO EN ADULTOS QUE NECESITAN TRATAMIENTO DE SU DOLOR LAS 24 HS DEL DIA POR UN PERIODO PROLONGADO DE TIEMPO.

Concentración/es: 100 mg de TRAMADOL CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TRAMADOL CLORHIDRATO 100 mg.

Excipientes: CELULOSA MICROCRISTALINA (Avicel pH 101 y Avicel pH 102) 59.6 mg, SUCROSA ESTEARATO 5.13 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 4.16 mg, TALCO 8.92 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 1.37 mg, POLISORBATO 80 0.0573 mg, ELMULSION DE SIMETICONÁ 0.0431 mg, EUDRAGIT NE30D 29.3 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 200 MESH 31 mg, POVIDONA K 30 1.5 mg, ALMIDON DE MAIZ 4.7 mg, ALMIDON GLICOLATO SODICO⁽¹⁾ 2 mg, ⁽¹⁾ (ALMIDON DE PAPA). COMPOSICION DE LA CAPSULA: CAPSULA BLANCA OPACA CON LA INSCRIPCION "G252" EN LA TAPA Y "100" EN EL CUERPO, EN TINTA AZUL, DIOXIDO DE TITANIO 2.21 mg, GELATINA 62.4 mg, AGUA PURIFICADA 11.4 mg. TINTA DE LA CAPSULA: GOMA LACA, ALCOHOL ANHIDRO, ALCOHOL ISOPROPILICO, ALCOHOL BUTILICO, PROPILENGLICOL, SOLUCION DE AMONIACO CONCENTRADO, DIOXIDO DE TITANIO, D&C AZUL#2 LACA ALUMINICA E-132.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO



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

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 5 CAPSULAS DE LIBERACION CONTROLADA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 5 CAPSULAS DE LIBERACION CONTROLADA.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: FRASCO BIEN CERRADO. TEMPERATURA DESDE 15°C HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **0256**



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



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 0256


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



PROYECTO DE ROTULO

**ULTRAGESIC® 100 mg
CLORHIDRATO DE TRAMADOL
Cápsulas de liberación prolongada**

0256

Venta Bajo receta archivada

CONTENIDO: Frasco conteniendo 5 Cápsulas blandas.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada Cápsula de 100 mg contiene:

Tramadol clorhidrato..... 100 mg

Excipientes:

Celulosa Microcristalina (Avicel pH 101 y Avicel pH 102).... 59.6 mg

Estearato de Sucrosa
5.13 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa 2910..... 4.16 mg

Talco..... 8.92 mg

Estearato de Magnesio 1.37 mg

Polisorbato 80..... 0.0573 mg

Emulsión de Simeticona 0.0431 mg

Eudragit NE30D..... 29.3 mg

Lactosa Monohidrato 200 mesh..... 31.0 mg

Povidona K 30..... 1.50 mg

Almidón de maíz..... 4.70 mg

Almidón Glicolato Sódico⁽¹⁾..... 2.00 mg

⁽¹⁾Almidón Glicolato Sódico (Almidón de Papa)

Composición de la cápsula:

Cápsula blanca opaca con la inscripción "G252" en la tapa y "100" en el cuerpo, en tinta azul

Dióxido Titanio..... 2.21 mg

Gelatina..... 62.4 mg

Agua purificada..... 11.4 mg

Tinta de la cápsula:

Goma Laca, Alcohol anhidro, Alcohol Isopropílico, Alcohol Butílico, Propilenglicol, Solución de amoníaco concentrado, Dióxido de Titanio, FD&C azul #2 Laca Aluminica E-132.

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmén Mastandrea
APDBHABA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



POSOLOGÍA:

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN:

Conservar en el frasco bien cerrado. Conservar a 25°C; se permiten desviaciones entre 15°C y 30°C.

0256

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESCRITO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:

PAÍS DE PROCEDENCIA: PUERTO RICO

LUGAR DE ELABORACIÓN: Galephar Pharmaceutical Research INC. Carr 925, KM 6.1, Barrio Junquitos, Humacao, PR 00792 – Puerto Rico -
Road 198, KM 14.7 N° 100, Juncos Industrial Park - Juncos, PR 00777-3873 – Puerto Rico -

LUGAR ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO:

Galephar Pharmaceutical Research INC. Carr 925, KM 6.1, Barrio Junquitos, Humacao, PR 00792 – Puerto Rico -
Road 198, KM 14.7 N° 100, Juncos Industrial Park - Juncos, PR 00777-3873 – Puerto Rico -

LUGAR ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO: MONTE VERDE S.A., Ruta Nacional N°40 s/n° esq. Calle 8. Departamento de Pocito, Provincia de San Juan – Argentina -

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOSIA M ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

PROYECTO DE ROTULO

ULTRAGESIC® 150 mg CLORHIDRATO DE TRAMADOL Cápsulas de liberación prolongada

Venta Bajo receta archivada



025

CONTENIDO: Frasco conteniendo 5 Cápsulas blandas.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada Cápsula de 150 mg contiene:

Tramadol clorhidrato..... 150 mg

Excipientes:

Celulosa Microcristalina (Avicel pH 101 y Avicel pH 102)....	84.4 mg
Estearato de Sucrosa	7.7 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910.....	6.24 mg
Talco.....	13.4 mg
Estearato de Magnesio	1.66 mg
Polisorbato 80.....	0.086 mg
Emulsión de Simeticona	0.0647 mg
Eudragit NE30D.....	44.0 mg
Lactosa Monohidrato 200 mesh.....	18.5 mg
Povidona K 30.....	1.50 mg
Almidón de maíz.....	4.70 mg
Almidón Glicolato Sódico ⁽¹⁾	2.00 mg

⁽¹⁾Almidón Glicolato Sódico (Almidón de Papa)

Composición de la cápsula:

Cápsula blanca opaca con la inscripción "G322" en la tapa y "150" en el cuerpo, en tinta dorada

Dióxido Titanio.....	2.79 mg
Gelatina.....	78.8 mg
Agua purificada.....	14.4 mg

Tinta de la cápsula:

Goma laca, Alcohol anhidro, Alcohol Isopropílico, Alcohol Butílico, Propilenglicol, Solución de amoníaco concentrado, Dimeticona, Óxido de Hierro amarillo – JPE E 172.

POSOLOGÍA:

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN:

Conservar en el frasco bien cerrado. Conservar a 25°C; se permiten desviaciones entre 15°C y 30°C.

0256

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESCRITO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:

PAÍS DE PROCEDENCIA: PUERTO RICO

LUGAR DE ELABORACIÓN: Galephar Pharmaceutical Research INC. Carr 925, KM 6.1, Barrio Junquitos, Humacao, PR 00792 – Puerto Rico -

Road 198, KM 14.7 N° 100, Juncos Industrial Park - Juncos, PR 00777-3873 – Puerto Rico -

LUGAR ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO:

Galephar Pharmaceutical Research INC. Carr 925, KM 6.1, Barrio Junquitos, Humacao, PR 00792 – Puerto Rico -

Road 198, KM 14.7 N° 100, Juncos Industrial Park - Juncos, PR 00777-3873 – Puerto Rico -

LUGAR ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO: MONTE VERDE S.A., Ruta Nacional N°40 s/n° esq. Calle 8. Departamento de Pocito, Provincia de San Juan – Argentina -

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
ARODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mét. No. 14143
DNI 22.539.728



0256

PROYECTO DE ROTULO

ULTRAGESIC® 200 mg CLORHIDRATO DE TRAMADOL Cápsulas de liberación prolongada

Venta Bajo receta archivada

CONTENIDO: Frasco conteniendo 5 Cápsulas blandas.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada Cápsula de 200 mg contiene:

Tramadol clorhidrato..... 200 mg

Excipientes:

Celulosa Microcristalina (Avicel pH 101 y Avicel pH 102)...109.0 mg
Estearato de Sucrosa.....10.3 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910.....8.30 mg
Talco.....17.8 mg
Estearato de Magnesio.....1.95 mg
Polisorbato 80.....0.0115 mg
Emulsión de Simeticona0.086 mg
Eudragit NE30D.....58.5 mg
Lactosa Monohidrato 200 mesh.....6 mg
Povidona K 30.....1.50 mg
Almidón de maíz.....4.70 mg
Almidón Glicolato Sódico.....2.00 mg

⁽¹⁾Almidón Glicolato Sódico (Almidón de Papa)

Composición de la cápsula:

Cápsula blanca opaca con la inscripción "G253" en la tapa y "200" en el cuerpo, en tinta violeta.

Dióxido de Titanio.....2.79 mg

Gelatina.....78.8 mg

Agua purificada.....14.4 mg

Tinta de la cápsula:

Goma Laca, Alcohol anhidro, Alcohol Isopropílico, Alcohol Butílico, Propilenglicol, Solución de amoníaco concentrado, Dióxido de Titanio, Laca cálcica E-180 D&C rojo #7, FD&C azul #2 Laca aluminica E-132.

POSOLOGÍA:

MONTEVERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA


MONTEVERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN:

Conservar en el frasco bien cerrado. Conservar a 25°C; se permiten desviaciones entre 15°C y 30°C.

025E

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:

PAÍS DE PROCEDENCIA: PUERTO RICO

LUGAR DE ELABORACIÓN: Galephar Pharmaceutical Research INC. Carr 925, KM 6.1, Barrio Junquitos, Humacao, PR 00792 – Puerto Rico -

Road 198, KM 14.7 N° 100, Juncos Industrial Park - Juncos, PR 00777-3873 – Puerto Rico -

LUGAR ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO:

Galephar Pharmaceutical Research INC. Carr 925, KM 6.1, Barrio Junquitos, Humacao, PR 00792 – Puerto Rico -

Road 198, KM 14.7 N° 100, Juncos Industrial Park - Juncos, PR 00777-3873 – Puerto Rico -

LUGAR ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO: MONTE VERDE S.A., Ruta Nacional N°40 s/n° esq. Calle 8. Departamento de Pocito, Provincia de San Juan – Argentina -

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



0256

PROYECTO DE ROTULO

ULTRAGESIC® 300 mg CLORHIDRATO DE TRAMADOL Cápsulas de liberación prolongada

Venta Bajo receta archivada

CONTENIDO: Frasco conteniendo 5 Cápsulas blandas.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada Cápsula de 300 mg contiene:

Tramadol clorhidrato..... 300 mg

Excipientes:

Celulosa Microcristalina (Avicel pH 101 y Avicel pH 102).....	175.0 mg
Estearato de Sucrosa	17.1 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910.....	3.9 mg
Talco.....	29.7 mg
Estearato de Magnesio	2.71 mg
Polisorbato 80.....	0.191 mg
Emulsión de Simeticona	0.144 mg
Eudragit NE30D.....	97.6 mg
Lactosa Monohidrato 200 mesh.....	6 mg
Povidona K 30.....	1.50 mg
Almidón de maíz.....	4.70 mg
Almidón Glicolato Sódico ⁽¹⁾	2.00 mg

⁽¹⁾Almidón Glicolato Sódico (Almidón de Papa)

Composición de la cápsula:

Cápsula Blanca opaca con la inscripción "G 254" en la tapa y, "300" en el cuerpo, en tinta roja.

Dióxido Titanio.....	3.46 mg
Gelatina.....	97.7 mg
Agua purificada.....	17.9 mg

Tinta de la cápsula:

Goma laca, Alcohol anhidro, Alcohol Isopropílico, Alcohol Butílico, Propilenglicol, Solución de amoníaco concentrado, Dióxido de Titanio,

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.639.728



Laca Cálcica E-180, D&C rojo#7, D&C # 10 Laca Aluminica amarilla E-132.

POSOLOGÍA:

Ver prospecto adjunto

0256

CONSERVACIÓN:

Conservar en el frasco bien cerrado. Conservar a 25°C; se permiten desviaciones entre 15°C y 30°C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRINGIDO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:

PAÍS DE PROCEDENCIA: PUERTO RICO

LUGAR DE ELABORACIÓN: Galephar Pharmaceutical Research INC. Carr 925, KM 6.1, Barrio Junquitos, Humacao, PR 00792 - Puerto Rico -
Road 198, KM 14.7 N° 100, Juncos Industrial Park - Juncos, PR 00777-3873 - Puerto Rico -

LUGAR ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO:

Galephar Pharmaceutical Research INC. Carr 925, KM 6.1, Barrio Junquitos, Humacao, PR 00792 - Puerto Rico -
Road 198, KM 14.7 N° 100, Juncos Industrial Park - Juncos, PR 00777-3873 - Puerto Rico -

LUGAR ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO: MONTE VERDE S.A., Ruta Nacional N°40 s/n° esq. Calle 8. Departamento de Pocito, Provincia de San Juan - Argentina -

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI: 22.539.728

PROYECTO DE PROSPECTO

**ULTRAGESIC® 100, 150, 200 y 300 mg
CLORHIDRATO DE TRAMADOL
Cápsulas de liberación prolongada**

Venta Bajo receta archivada



0256

FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de 100 mg contiene:

Tramadol clorhidrato.....100 mg

Excipientes:

Celulosa Microcristalina (Avicel pH 101 y Avicel pH 102)....59.6 mg

Estearato de Sucrosa5.13 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa 2910.....4.16 mg

Talco.....8.92 mg

Estearato de Magnesio1.37 mg

Polisorbato 80.....0.0573 mg

Emulsión de Simeticona0.0431 mg

Eudragit NE30D.....29.3 mg

Lactosa Monohidrato 200 mesh.....31.0 mg

Povidona K 30.....1.50 mg

Almidón de maíz.....4.70 mg

Almidón Glicolato Sódico⁽¹⁾.....2.00 mg

⁽¹⁾Almidón Glicolato Sódico (Almidón de Papa)

Composición de la cápsula:

Cápsula blanca opaca con la inscripción "G252" en la tapa y "100" en el cuerpo, en tinta azul

Dióxido Titanio.....2.21 mg

Gelatina.....62.4 mg

Agua purificada.....11.4 mg

Tinta de la cápsula:

Goma Laca, Alcohol anhidro, Alcohol Isopropílico, Alcohol Butílico, Propilenglicol, Solución de amoníaco concentrado, Dióxido de Titanio, FD&C azul #2 Laca Aluminica E-132

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mot. Nac. 14143
DNI 22.539.728



Cada cápsula de 150 mg contiene:

Tramadol clorhidrato.....150 mg

Excipientes:

Celulosa Microcristalina (Avicel pH 101 y Avicel pH 102)....84.4 mg —

Estearato de Sucrosa7.7 mg —

Hidroxipropilmetilcelulosa 2910.....6.24 mg —

Talco.....13.4 mg —

Estearato de Magnesio1.66 mg

Polisorbato 80.....0.086 mg

Emulsión de Simeticona0.0647 mg

Eudragit NE30D.....44.0 mg

Lactosa Monohidrato 200 mesh.....18.5 mg

Povidona K 30.....1.50 mg

Almidón de maíz.....4.70 mg

Almidón Glicolato Sódico⁽¹⁾2.00 mg

⁽¹⁾Almidón Glicolato Sódico (Almidón de Papa)

Composición de la cápsula:

Cápsula blanca opaca con la inscripción "G322" en la tapa y "150" en el cuerpo, en tinta dorada

Dióxido titanio.....2.79 mg

Gelatina.....78.8 mg

Agua Purificada.....14.4 mg

Tinta de la cápsula:

Goma laca, Alcohol anhidro, Alcohol Isopropílico, Alcohol Butílico, Propilenglicol, Solución de amoníaco concentrado, Dimeticona, Óxido de Hierro amarillo – JPE E 172.

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
AFODERADA


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



0256

Cada cápsula de 200 mg contiene:

Tramadol clorhidrato.....200 mg

Excipientes:

Celulosa Microcristalina (Avicel pH 101 y Avicel pH 102)...109.0 mg

Estearato de Sucrosa.....10.3 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa 2910.....8.30 mg

Talco.....17.8 mg

Estearato de Magnesio.....1.95 mg

Polisorbato 80.....0.0115 mg

Emulsión de Símeticona0.086 mg

Eudragit NE30D.....58.5 mg

Lactosa Monohidrato 200 mesh.....6 mg

Povidona K 30.....1.50 mg

Almidón de maíz.....4.70 mg

Almidón Glicolato Sódico⁽¹⁾.....2.00 mg

⁽¹⁾Almidón Glicolato Sódico (Almidón de Papa)

Composición de la cápsula:

Cápsula blanca opaca con la inscripción "G253" en la tapa y "200" en el cuerpo, en tinta violeta.

Dióxido de Titanio.....2.79 mg

Gelatina.....78.8 mg

Agua purificada.....14.4 mg

Tinta de la cápsula:

Goma Laca, Alcohol anhidro, Alcohol Isopropílico, Alcohol Butílico, Propilenglicol, Solución de amoníaco concentrado, Dióxido de Titanio, Laca cálcica E-180 D&C rojo #7, FD&C azul #2 Laca aluminica E-132.

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Magandrea
APODERADA


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



0256

Cada cápsula de 300 mg contiene:

Tramadol clorhidrato.....300 mg

Excipientes:

Celulosa Microcristalina (Avicel pH 101 y Avicel pH 102)...175.0 mg

Estearato de Sacarosa17.1 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa 2910.....13.9 mg

Talco.....29.7 mg

Estearato de Sucrosa.....2.71 mg

Polisorbato 80.....0.191 mg

Emulsión de Simeticona0.144 mg

Eudragit NE30D.....97.6 mg

Lactosa Monohidrato 200 mesh.....6 mg

Povidona K 30.....1.50 mg

Almidón de maíz.....4.70 mg

Almidón Glicolato de Sodio⁽¹⁾.....2.00 mg

⁽¹⁾Almidón Glicolato Sódico (Almidón de Papa)

Composición de la cápsula:

Cápsula Blanca opaca con la inscripción "G 254" en la tapa y, "300" en el cuerpo, en tinta roja.

Dióxido de Titanio.....3.46 mg

Gelatina.....97.7 mg

Agua purificada.....17.9 mg

Tinta de la cápsula:

Goma laca, Alcohol anhidro, Alcohol Isopropílico, Alcohol Butílico, Propilenglicol, Solución de amoníaco concentrado, Dióxido de Titanio, Laca Cálcica E-180 D&C rojo#7, D&C # 10 Laca Aluminica amarilla E-132

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
ONI 22.539.728

Analgésico opioide de acción central .Código ATC: N02A X02



1256

INDICACIONES

Clorhidrato de Tramadol cápsulas de liberación prolongada está indicado para el manejo de dolor crónico moderado a moderadamente severo en adultos que necesitan tratamiento de su dolor las 24 horas del día por un período prolongado de tiempo.

ACCION FARMACOLÓGICA:

Mecanismo de acción

Clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada contiene tramadol, que es un analgésico opioide sintético de acción central. Aunque su modo de acción no se comprende por completo, a partir de pruebas en animales, por lo menos dos mecanismos complementarios parecen aplicables: unión del precursor y del metabolito M1 a receptores opioides μ e inhibición débil de la recaptación de norepinefrina y serotonina.

La actividad opioide se debe tanto a la baja unión de afinidad del compuesto precursor como a la alta unión de afinidad del metabolito M1 O-desmetilado a receptores opioides μ . En modelos animales, M1 es hasta 6 veces más potente que tramadol para producir analgesia y 200 veces más potente para la unión a opioides μ . La analgesia inducida por tramadol solo es parcialmente antagonizada por el antagonista opiáceo naloxona en varias pruebas en animales. La contribución relativa tanto de Tramadol como de M1 a la analgesia humana depende de las concentraciones plasmáticas de cada compuesto.

ACCIÓN FARMACOCINÉTICA

La actividad analgésica de tramadol se debe tanto al fármaco precursor como al metabolito M1. Clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada se administra como un racemato y tanto tramadol como M1 se detectan en la circulación. Se ha observado que la C_{max} y el AUC de clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada son proporcionales a la dosis a lo largo de un rango de dosis oral de 100 a 300 mg en individuos sanos.

Absorción:

Luego de la administración de una dosis única de clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada, T_{max} ocurre alrededor de las 10-12 horas.

La C_{max} y el AUC medios de clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada después de una dosis única de 300 mg fue de 308 ng/ml y 6777 ng*hr/ml, respectivamente bajo condiciones de ayuno. Clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada es bioequivalente a un producto de tramadol de liberación prolongada de referencia luego de una dosis única de 300 mg bajo condiciones de ayuno.

En estado estacionario, se ha observado que clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada de 200 mg es bioequivalente a un producto de tramadol de liberación prolongada de referencia de 200 mg bajo condiciones de ayuno (Tabla 1). Luego de la administración de clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada de 200 mg, las concentraciones plasmáticas

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SORIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



en estado estacionario tanto de tramadol como de M1 se alcanzan dentro de los cuatro días de la dosificación una vez por día.

0256

Tabla 1.

Valores de parámetros farmacocinéticos medios en estado estacionario (%CV) (N = 38)

Tramadol			Tramadol O-desmetil (metabolito M1)	
Parámetro	Cápsulas Tramadol Clorhidrato liberación prolongada 200 mg	Producto de referencia de tramadol liberación prolongada 200 mg	Cápsulas Tramadol Clorhidrato liberación prolongada 200 mg	Producto de referencia de tramadol liberación prolongada 200 mg
AUC ₀₋₂₄ (ng.h/ml)	5678 (27%)	5563 (32%)	1319 (34%)	1302 (40%)
C _{max} (ng/ml)	332 (25%)	350 (31%)	70 (34%)	74 (41%)
C _{min} (ng/ml)	128 (39%)	125 (45%)	35 (34%)	33 (42%)
T _{max}	5,9 (66%)	10 (30%)	11 (37%)	13 (29%)
% fluctuación	88 (19%)	101 (30%)	64 (22%)	76 (30%)

AUC₀₋₂₄: área bajo la curva en un intervalo de dosis de 24 horas

C_{max}: concentración pico en un intervalo de dosis de 24 horas

C_{min}: concentración valle en un intervalo de dosis de 24 horas

T_{max}: tiempo hasta concentración pico

Efectos de los alimentos:

La tasa y el alcance de absorción de clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada (300 mg) son similares luego de la administración oral con o sin alimentos. Por lo tanto, clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada pueden administrarse sin tener en cuenta las comidas.

Distribución:

El volumen de distribución de tramadol fue 2,6 y 2,9 litros/kg en hombres y mujeres, respectivamente, luego de una dosis intravenosa de tramadol de 100 mg. La unión de tramadol a proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente 20% y la unión también parece ser independiente de la concentración hasta 10 µg/ml. La saturación de la unión a proteínas plasmáticas ocurre solo a concentraciones fuera del rango clínicamente relevante.

Metabolismo:

Tramadol se metaboliza extensamente después de la administración oral. Las principales vías metabólicas parecen ser N – (mediada por CYP3A4 y CYP2B6) y O – (mediada por CYP2D6) desmetilación y glucuronidación o sulfatación en el hígado. Un metabolito (O-desmetil tramadol, simbolizado M1) es farmacológicamente activo en modelos animales. La formación de M1 es dependiente de CYP2D6 y como tal está sujeta a inhibición y polimorfismo, que pueden afectar la respuesta terapéutica.

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nat. 14143
DNI 22.539.728



0256

Eliminación:

Tramadol se metaboliza principalmente a través del hígado y los metabolitos se eliminan principalmente por los riñones. Aproximadamente el 30% de la dosis se excreta en la orina como fármaco no metabolizado, mientras que el 60% de la dosis se excreta como metabolitos. El remanente se excreta ya sea como metabolitos no identificados o no extraíbles. Las vidas medias promedio de eliminación plasmática de tramadol racémico y M1 racémico después de la administración de clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada son de aproximadamente 10 y 11 horas, respectivamente.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal

La función renal dañada tiene como resultado una disminución de la tasa y del alcance de excreción de tramadol y de su metabolito activo, M1. Se estudió la farmacocinética de tramadol en pacientes con daño renal leve o moderado luego de recibir dosis múltiples de un producto de tramadol de liberación prolongada a 100 mg. No se observa una tendencia constante para la exposición a tramadol en relación con la función renal en pacientes con daño renal leve (CLCR: 50-80 ml/min) o moderado (CLCR: 30-50 ml/min) en comparación con pacientes con función renal normal (CLCR > 80 ml/min). Sin embargo, la exposición de M1 aumentó 20-40% con el aumento de la severidad del daño renal (de normal a leve y moderado). La farmacocinética de tramadol no se ha estudiado en pacientes con daño renal severo (CLCR < 30 ml/min). La disponibilidad limitada de concentraciones de dosis de clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada no permite la flexibilidad de dosificación necesaria para el uso seguro en pacientes con daño renal severo. Por lo tanto, clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada no debe usarse en pacientes con daño renal severo. La cantidad total de tramadol y M1 eliminada durante un período de diálisis de 4 horas es menor del 7% de la dosis administrada.


Insuficiencia hepática

Se estudió la farmacocinética de tramadol en pacientes con daño hepático leve o moderado luego de recibir dosis múltiples de un producto de tramadol de liberación prolongada de 100 mg. La exposición de tramadol racémico fue similar en pacientes con daño hepático leve y moderado en comparación con pacientes con función hepática normal. Sin embargo, la exposición de M1 racémico disminuyó ~50% con el aumento de la severidad del daño hepático (de normal a leve y moderado). La farmacocinética de tramadol no se ha estudiado en pacientes con daño hepático severo. Luego de la administración de cápsulas de tramadol de liberación inmediata a pacientes con cirrosis avanzada del hígado, el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo de tramadol fue más grande y las vidas medias de tramadol y M1 fueron más prolongadas que en individuos con función hepática normal. La disponibilidad limitada de concentraciones de dosis de clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada no permite la flexibilidad de dosificación necesaria para el uso seguro en pacientes con daño hepático severo. Por lo tanto, clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada no debe usarse en pacientes con daño hepático severo.

Género

Sobre la base de estudios de farmacocinética de dosis múltiple en pool para un producto de tramadol de liberación prolongada en 166 individuos sanos (111

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



hombres y 55 mujeres), los valores de AUC normalizados según la dosis para tramadol fueron un tanto más elevados en las mujeres que en los hombres. Hubo un grado considerable de superposición en los valores entre los grupos de hombres y de mujeres. No se recomienda el ajuste de dosis sobre la base del género.

0256

Edad

No se ha estudiado el efecto de la edad en la farmacocinética de clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada. Los individuos ancianos sanos de 65 a 75 años de edad que recibieron una formulación de liberación inmediata de tramadol, tienen concentraciones plasmáticas y vidas medias de eliminación comparables con aquellas observadas en individuos sanos menores de 65 años. En individuos mayores de 75 años, las concentraciones plasmáticas máximas medias son elevadas (208 ng/ml vs. 162 ng/ml) y la vida media de eliminación promedio es prolongada (7 horas vs. 6 horas) en comparación con individuos de 65 a 75 años. Se recomienda el ajuste de la dosis diaria para pacientes mayores de 75 años.

FARMACODINAMIA

Tramadol ha demostrado inhibir la recaptación de norepinefrina y serotonina in vitro, al igual que algunos otros analgésicos opioides. Estos mecanismos pueden contribuir independientemente al perfil analgésico total de tramadol. No se ha evaluado en estudios clínicos la relación entre exposición de tramadol y MI y eficacia.


Además de la analgesia, la administración de tramadol puede producir una constelación de síntomas (incluidos mareos, somnolencia, náuseas, constipación, sudoración y prurito) similar a aquella de otros opioides. A diferencia de la morfina, tramadol no ha demostrado causar liberación de histamina. A dosis terapéuticas, tramadol no tiene efecto sobre la frecuencia cardiaca, la función del ventrículo izquierdo o el índice cardiaco. Se ha observado hipotensión ortostática.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada es bioequivalente bajo condiciones de ayuno a otro producto de tramadol de liberación prolongada que demostró eficacia en dos de cuatro estudios clínicos de pacientes con dolor crónico. Para calificar para la inclusión en estos estudios, los pacientes debían tener dolor moderado a moderadamente severo según se define mediante un puntaje de intensidad del dolor ≥ 40 mm., sin medicamentos previos, en una escala visual análoga (VAS) de 0 - 100 mm.

En un estudio controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado, de 12 semanas, pacientes con dolor moderado a moderadamente severo por osteoartritis de la rodilla o cadera recibieron dosis de 100 mg a 400 mg diarios. El tratamiento con el producto de tramadol de liberación prolongada se inició a 100 mg una vez por día por cuatro días, luego se aumentó en incrementos de 100 mg por día cada cinco días hasta la dosis fija aleatorizada. Entre 51% y 59% de los pacientes en los grupos de tratamiento activo finalizaron el estudio y 56% de los pacientes en el grupo placebo finalizó el estudio. Las discontinuaciones por eventos adversos fueron más frecuentes en los grupos de tratamiento con 200 mg, 300 mg y 400 mg de producto de tramadol de liberación prolongada (20%, 27% y 30% de discontinuaciones, respectivamente) en comparación con 14% de los pacientes tratados con 100

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. AEBISA
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

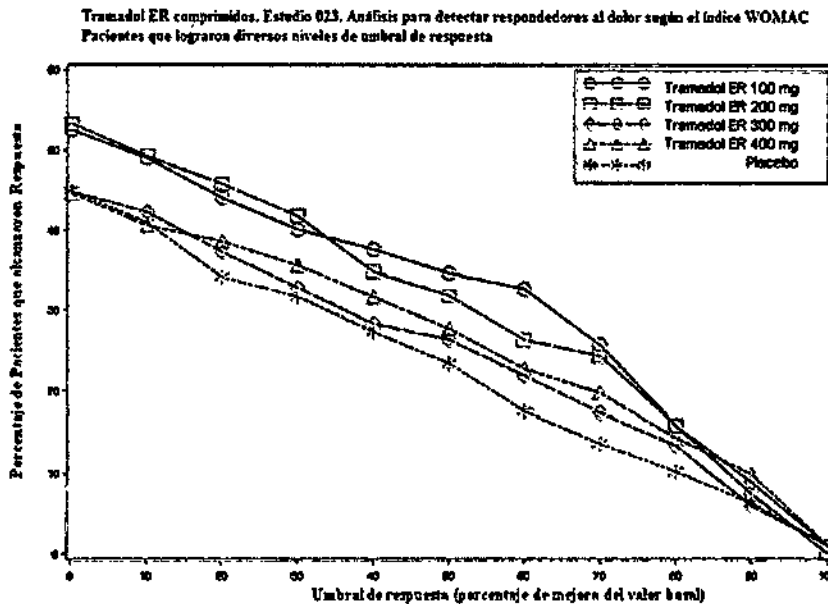


mg de producto de tramadol de liberación prolongada y 10% de los pacientes tratados con placebo.

El dolor, según se evaluó mediante la subescala de Dolor de WOMAC, se midió en las semanas 1, 2, 3, 6, 9 y 12, y se evaluó el cambio con respecto a la línea de base. Un análisis de respondedores sobre la base del cambio porcentual en la subescala de Dolor de WOMAC demostró una mejoría estadísticamente significativa en el dolor para los grupos de tratamiento con 100 mg y 200 mg en comparación con placebo.

023

Análisis de respondedores según Dolor de WOMAC del Estudio 023 con cápsulas de liberación prolongada de Tramadol – Pacientes que alcanzaron diversos niveles del umbral de respuesta



En un estudio de dosis flexible, controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado de 12 semanas del producto de tramadol de liberación prolongada en pacientes con osteoartritis de la rodilla, los pacientes fueron titulados a una dosis diaria promedio de aproximadamente 270 mg/día. El 49% de los pacientes aleatorizados en el grupo de tratamiento activo finalizó el estudio, mientras que el 52% de los pacientes aleatorizados a placebo finalizó el estudio. La mayoría de las discontinuaciones tempranas en el grupo de tratamiento activo, se debieron a eventos adversos, representando el 27% de las discontinuaciones tempranas a diferencia del 7% de las discontinuaciones tempranas del grupo placebo. El 37% de los pacientes tratados con placebo discontinuaron el estudio debido a falta de eficacia en comparación con el 15% de los pacientes con tratamiento activo. El grupo de tratamiento activo demostró una disminución estadísticamente significativa en el puntaje medio de la Escala Visual Análoga (VAS), y una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de respondedores, sobre la base del cambio porcentual con respecto a la línea de base en el puntaje VAS, medido en las semanas 1, 2, 4, 8 y 12, entre pacientes que recibieron producto de tramadol de liberación prolongada y placebo.

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Corman Mastandrea
APODERADA

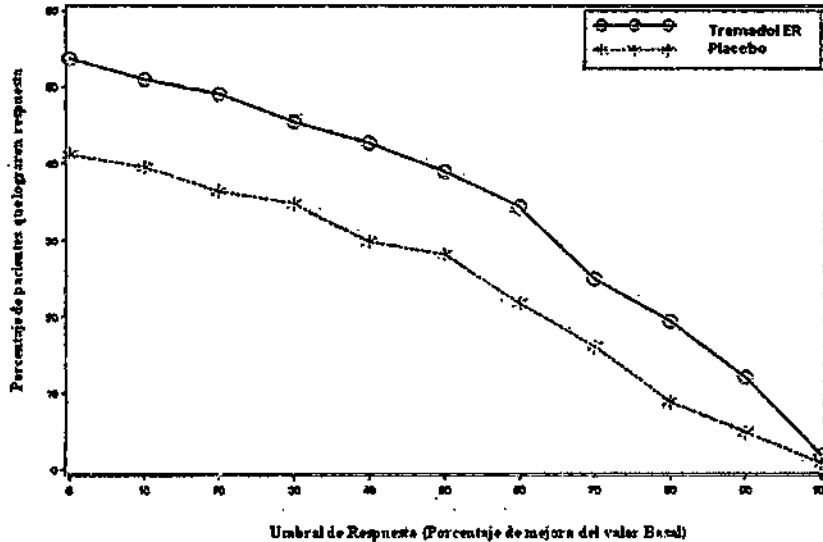
MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. AERUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



025

Análisis de respondedores según VAS de Intensidad del dolor de artritis en el Estudio 015 con cápsulas de liberación prolongada de Tramadol – Pacientes que alcanzaron diversos niveles del umbral de respuesta

Tramadol ER comprimidos. Estudio 015. Análisis para detectar respondedores según la escala VAS (Intensidad del dolor ocasionado por la artritis). Pacientes que lograron diversos niveles de umbral de respuesta



Se realizaron cuatro estudios clínicos controlados con placebo, aleatorizados de clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada, ninguno de los cuales demostró eficacia, pero que se diferenciaron en cuanto al diseño de los estudios clínicos anteriores descritos. Dos de los estudios fueron estudios controlados con placebo, aleatorizados, de 12 semanas de clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada 100 mg/día, 200 mg/día y 300 mg/día frente a placebo en pacientes con dolor por osteoartritis moderado a moderadamente severo de la cadera y de la rodilla. Los otros dos estudios de 12 semanas fueron similares en cuanto al diseño, pero solo estudiaron clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada 300 mg/día. En este diseño de dosis fija, los individuos debían ser titulados a una dosis fija, incluso si su dolor respondía a una dosis de titulación más baja.

POSOLOGIA, DOSIFICACION Y ADMINISTRACIÓN:

Consideraciones generales sobre dosificación

Clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada es una formulación destinada a la dosificación una vez por día en adultos de 18 años de edad y más. Las cápsulas deben tragarse enteras con líquido y no deben partirse, masticarse, disolverse o triturarse. El hecho de masticar, triturar, disolver o partir el comprimido podría resultar en la administración no controlada de tramadol, en sobredosis y muerte

No administrar clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada a una dosis que supere 300 mg por día. No usar clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada más de una vez por día o de forma concomitante con otros productos de tramadol

MONTE VERDE S.A.
Ms. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



0256

Pacientes que no están actualmente con productos de tramadol de liberación inmediata

Iniciar el tratamiento con clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada a una dosis de 100 mg una vez por día y titular según sea necesario en incrementos de 100 mg cada cinco días para alcanzar un equilibrio entre el alivio del dolor y la tolerabilidad.

Pacientes que están actualmente con productos de tramadol de liberación inmediata (IR)

Calcular la dosis IR de 24 horas de tramadol e iniciar una dosis total diaria de clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada redondeada al incremento de 100 mg inmediato inferior. La dosis puede ser individualizada posteriormente de acuerdo con la necesidad del paciente. Debido a limitaciones en la flexibilidad de la selección de dosis con clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada, algunos pacientes mantenidos con productos de tramadol IR pueden no ser capaces de pasarse a clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada.

Discontinuación del tratamiento

Puede haber síntomas de abstinencia si se discontinúa clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada de forma abrupta. La experiencia clínica con tramadol indica que los síntomas de abstinencia pueden reducirse mediante la disminución gradual de clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada.

Efectos de los alimentos

Clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada puede tomarse sin considerar los alimentos.

POBLACIONES ESPECIALES

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada en pacientes menores de 18 años de edad. No se recomienda el uso de clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada en la población pediátrica.

Pacientes de 65 años de edad o más

La dosificación de un paciente anciano (mayor de 65 años de edad) debe iniciarse con cautela, generalmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosis, reflejando la mayor frecuencia de la disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedad concomitante o tratamiento con otro fármaco. Clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada debe administrarse aún con mayor cautela en pacientes mayores de 75 años, debido a la mayor frecuencia de eventos adversos observados en esta población.

En general, se debe tener cautela al seleccionar la dosis para un paciente anciano. Normalmente, la administración de la dosis debe comenzar en el extremo inferior del rango de dosis, reflejando la mayor frecuencia de la

MONTEVERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTEVERDE S.A.
SOFÍA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



0256

disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedad concomitante o tratamiento con otro fármaco.

En estudios clínicos, 812 individuos ancianos (65 años de edad o más) fueron expuestos a clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada. De estos individuos, 240 tenían 75 años de edad y más. En general, se observaron tasas más elevadas de incidencia de eventos adversos para pacientes > 65 años de edad en comparación con pacientes ≤ 65 años, particularmente para los siguientes eventos adversos: náuseas, constipación, somnolencia, mareos, boca seca, vómitos, astenia, prurito, anorexia, sudoración, fatiga, debilidad, hipotensión postural y dispepsia. Por este motivo, clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada debe usarse con mucha cautela en pacientes mayores de 75 años de edad.

Pacientes con insuficiencia renal

La disponibilidad limitada de concentraciones de dosis y la dosificación una vez por día de clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada no permiten la flexibilidad de dosificación necesaria para el uso seguro en pacientes con daño renal severo. No utilizar clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada en pacientes con clearance de creatinina menor de 30 ml/min.

Clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada no ha sido estudiado en pacientes con daño renal. La función renal dañada tiene como resultado una disminución de la tasa y del alcance de excreción de tramadol y de su metabolito activo, M1. La disponibilidad limitada de concentraciones de dosis de clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada no permite la flexibilidad de dosificación necesaria para el uso seguro en pacientes con daño renal severo. Por lo tanto, clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada no debe usarse en pacientes con daño renal severo.

Pacientes con insuficiencia hepática

La disponibilidad limitada de concentraciones de dosis y la dosificación una vez por día de clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada no permiten la flexibilidad de dosificación necesaria para el uso seguro en pacientes con daño hepático severo. No utilizar clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada en pacientes con daño hepático severo (Clase C de Child-Pugh).

Clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada no ha sido estudiado en pacientes con daño hepático. La disponibilidad limitada de concentraciones de dosis de clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada no permite la flexibilidad de dosificación necesaria para el uso seguro en pacientes con daño hepático severo. Por lo tanto, clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada no debe usarse en pacientes con daño hepático severo.

CONTRAINDICACIONES:

Clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada está contraindicado en pacientes que han demostrado anteriormente hipersensibilidad a tramadol, a cualquier otro componente de clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ADUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nec. 14143
DNI 22.539.728



prolongada o a opioides. Las reacciones van desde prurito hasta reacciones anafilactoides fatales.

Clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada está contraindicado en pacientes con depresión respiratoria significativa en entornos sin monitorear o en ausencia de equipos de reanimación.

Clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada está contraindicado en pacientes con asma bronquial agudo o severo o hipercapnia en entornos sin monitorear o en ausencia de equipos de reanimación.

0256

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Riesgo de crisis epilépticas

Se han informado crisis epilépticas en pacientes que reciben tramadol dentro del rango de dosis recomendado. Los informes espontáneos postcomercialización indican que el riesgo de convulsiones es mayor con dosis de tramadol por encima del rango recomendado. El uso concomitante de tramadol aumenta el riesgo de convulsiones en pacientes que toman:

- Antidepresivos o anorexígenos inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (SSRI) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SNRI)
- Antidepresivos tricíclicos (TCA), y otros compuestos tricíclicos (por ej., ciclobenzaprina, prometazina, etc.)
- Otros opioides
- Inhibidores MAO
- Neurolépticos
- Otros fármacos que reducen el umbral de convulsiones.

El riesgo de convulsiones también puede aumentar en pacientes con epilepsia, aquéllos con antecedentes de convulsiones, o en pacientes con un riesgo reconocido de convulsiones (tal como lesión en la cabeza, trastornos metabólicos, abstinencia de alcohol y fármacos, infecciones en el SNC).

En la sobredosis de tramadol, la administración de naloxona puede aumentar el riesgo de convulsiones.


Riesgo de suicidio

- No prescribir clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada para pacientes que son suicidas o propensos a la adicción. Se le debe dar importancia al uso de analgésicos no narcóticos en pacientes que son suicidas o depresivos.
- Prescribir clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada con cautela para los pacientes con antecedentes de uso indebido o que están tomando medicamentos activos en el SNC incluidos los medicamentos tranquilizantes o antidepresivos, o alcohol en exceso, y pacientes que padecen alteraciones emocionales o depresión.
- Informar a los pacientes que no excedan la dosis recomendada y que limiten su ingesta de alcohol.

Riesgo de síndrome de la serotonina

El desarrollo de un síndrome de la serotonina que amenace potencialmente la vida puede ocurrir con el uso de productos de tramadol, incluido clorhidrato

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



1256

de tramadol cápsulas de liberación prolongada, particularmente con el uso concomitante de medicamentos serotoninérgicos tales como los SSRI, SNRI, TCA, inhibidores de MAO y triptanos, con medicamentos que afectan el metabolismo de serotonina (incluidos los inhibidores MAO) y con medicamentos que afectan el metabolismo de tramadol (inhibidores de CYP2D6 y CYP3A4). Esto puede ocurrir dentro de la dosis recomendada.

El síndrome de la serotonina puede incluir cambios del estado mental (por ej. agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autónoma (por ej. taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), aberraciones neuro-musculares (por ej. hiperreflexia, alteración de la coordinación) o síntomas gastrointestinales (por ej. náuseas, vómitos, diarrea).

Reacciones anafilactoides

Se han informado reacciones anafilactoides serias y raramente fatales en pacientes que reciben tratamiento con tramadol. Cuando estos eventos ocurren, a menudo es luego de la primera dosis. Otras reacciones alérgicas informadas incluyen prurito, urticaria, broncoespasmos, angioedema, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson. Los pacientes con antecedentes de reacciones anafilactoides a codeína y a otros opioides pueden estar en mayor riesgo y, por lo tanto, no deben recibir clorhidrato de Tramadol cápsulas de liberación prolongada.

Depresión respiratoria

Administrar clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada con cautela en pacientes en riesgo de depresión respiratoria. En estos pacientes, se deben considerar los analgésicos no opioides alternativos. Si se administran grandes dosis de tramadol con medicamentos anestésicos o alcohol, puede tener como resultado la depresión respiratoria. La depresión respiratoria debe ser tratada como una sobredosis. Si se va a administrar naloxona, usarla con cautela ya que puede desencadenar convulsiones.

Interacción con depresores del sistema nervioso central (SNC), incluido alcohol y drogas de abuso

Se puede esperar que tramadol tenga efectos acumulativos cuando se utiliza conjuntamente con alcohol, otros opioides o drogas ilícitas que causan depresión del sistema nervioso central. Usar clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada con cautela y en dosis reducidas cuando se administra a pacientes que reciben depresores del SNC tales como alcohol, opioides, agentes anestésicos, narcóticos, fenotiazinas, tranquilizantes o hipnóticos sedantes. Clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada aumenta el riesgo de depresión respiratoria y del SNC en estos pacientes. Los pacientes que usan clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada no deben consumir bebidas que contengan alcohol.

Pacientes con aumento de la presión intracraneal o lesión en la cabeza

Usar clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada con cautela en pacientes con aumento de la presión intracraneal o lesión en la cabeza. Los efectos depresores respiratorios de opioides incluyen retención de dióxido de carbono y elevación secundaria de la presión del líquido cefalorraquídeo, y pueden estar notablemente exagerados en estos pacientes. Además, los

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI: 22.539.728



025

cambios pupilares (miosis) por tramadol pueden ocultar la existencia, el alcance, o el curso de la patología intracraneal. Los médicos también deben mantener un alto índice de sospecha de reacciones adversas medicamentosas al evaluar el estado mental alterado en estos pacientes si están recibiendo clorhidrato de Tramadol cápsulas de liberación prolongada.

Uso en pacientes ambulatorios

Clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada puede afectar las capacidades mentales o físicas necesarias para la ejecución de tareas potencialmente peligrosas tales como conducir un automóvil u operar maquinaria. Advertir a los pacientes que comienzan el tratamiento con clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada o aquéllos cuya dosis se ha aumentado, que se abstengan de actividades potencialmente peligrosas hasta que se establezca que sus capacidades mentales y físicas no se ven significativamente afectadas.

Uso con inhibidores de MAO y SSRI

Usar clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada con mucha cautela en pacientes que toman inhibidores de monoamino oxidasa. Los estudios en animales han demostrado un aumento de las muertes con la administración combinada. El uso concomitante de clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada con inhibidores de MAO o SSRI aumenta el riesgo de reacciones adversas, incluidas convulsiones y síndrome de la serotonina.

Síntomas de abstinencia

Pueden ocurrir síntomas de abstinencia si se discontinúa clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada de forma abrupta. Estos síntomas pueden incluir: ansiedad, sudoración, insomnio, escalofrío, dolor, náuseas, temblores, diarrea, síntomas en las vías respiratorias altas, piloerección y, rara vez, alucinaciones. La experiencia clínica con otras formulaciones de tramadol indica que los síntomas de abstinencia pueden reducirse mediante la disminución gradual de clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada al discontinuar el tratamiento de Tramadol.


Uso indebido, abuso y desvío de opioides

Clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada contiene tramadol, un agonista opioide del tipo morfina. Tales fármacos son buscados por los adictos a las drogas y por personas con trastornos de adicción y están sujetas al desvío delictivo.

Se puede abusar de tramadol de manera similar que con otros agonistas opioides, legales o ilícitos. Esto se debe considerar al prescribir o dispensar clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada en situaciones en donde el médico o el farmacéutico están preocupados por un mayor riesgo de uso indebido, abuso o desvío.

Se podría abusar de clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada triturando, masticando, aspirando o inyectándose el producto disuelto. Estas prácticas tendrán como resultado la administración no controlada del opioide y representan un riesgo significativo para el adicto que podría resultar en sobredosis y muerte.

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



Las preocupaciones acerca del abuso, la adicción y el desvío no deben impedir el correcto manejo del dolor. Se ha informado como poco frecuente el desarrollo de la adicción a analgésicos opioides en pacientes con dolor manejados adecuadamente. Sin embargo, no hay datos disponibles para establecer la verdadera incidencia de adicción en pacientes con dolor crónico.

Insuficiencia renal

Ver Sección Posología, Dosificación y Administración

Insuficiencia hepática

Ver Sección Posología, Dosificación y Administración

Riesgo de sobredosis

Las potenciales consecuencias serias de la sobredosis con clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada son depresión del sistema nervioso central, depresión respiratoria y muerte. Al tratar una sobredosis, se debe prestar atención primordial al mantenimiento de una ventilación adecuada junto con tratamiento de soporte general.

Enfermedades abdominales agudas

La administración de clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada puede complicar la evaluación clínica de pacientes con enfermedades abdominales agudas.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

Clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada puede afectar las capacidades mentales o físicas necesarias para la ejecución de tareas potencialmente peligrosas tales como conducir un automóvil u operar maquinaria

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Fármacos que afectan el umbral de las convulsiones

El uso concomitante de tramadol aumenta el riesgo de convulsiones en pacientes que toman antidepresivos o anorexígenos SSRI/SNRI, antidepresivos TCA y otros compuestos tricíclicos, otros opioides, inhibidores de MAO, neurolépticos u otros fármacos que bajan el umbral de convulsiones.

Inhibidores de CYP2D6 o CYP3A4

Tramadol se metaboliza mediante CYP2D6 para formar el metabolito activo, O-desmetil tramadol (M1). Los estudios de interacción medicamentosa in vitro en microsomas de hígado humano indican que la administración concomitante con inhibidores de CYP2D6 tales como fluoxetina, paroxetina y amitriptilina podría resultar en alguna inhibición del metabolismo de tramadol.

Tramadol también se metaboliza mediante CYP3A4. La administración de inhibidores de CYP3A4, tales como ketoconazol y eritromicina con clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada puede afectar el metabolismo de tramadol, conduciendo a una exposición alterada a tramadol.

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



La administración concomitante de inhibidores de CYP2D6 o CYP3A4, tales como quinidina, fluoxetina, paroxetina y amitriptilina (inhibidores de CYP2D6), y ketoconazol y eritromicina (inhibidores de CYP3A4), puede reducir el clearance metabólico de tramadol aumentando el riesgo de eventos adversos serios incluidas convulsiones y síndrome de la serotonina.

Medicamentos serotoninérgicos

Ha habido informes postcomercialización de síndrome de la serotonina con el uso de tramadol y SSRI/SNRI o inhibidores de MAO y bloqueadores α 2-adrenérgicos. Se recomienda cautela al co-administrar clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada con otros fármacos que puedan afectar los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos, tales como SSRI, inhibidores de MAO, triptanos, linezolid (un antibiótico que es un inhibidor de MAO no selectivo reversible), litio o hierba de San Juan. Si se justifica clínicamente el tratamiento concomitante de clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada con un fármaco que afecta el sistema de neurotransmisores serotoninérgicos, se recomienda la observación cuidadosa del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis.

Triptanos

Sobre la base del mecanismo de acción de tramadol y el potencial de síndrome de la serotonina, se recomienda cautela al co-administrar clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada con un triptano. Si se justifica clínicamente el tratamiento concomitante de clorhidrato de tramadol de liberación prolongada con un triptano, se recomienda la observación cuidadosa del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis.

Interacción con depresores del sistema nervioso central (SNC)

Clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada debe usarse con cautela y en dosis reducidas cuando se administra a pacientes que reciben depresores del SNC tales como opioides, agentes anestésicos, narcóticos, fenotiazinas, tranquilizantes o hipnóticos sedantes. Clorhidrato de tramadol de liberación prolongada aumenta el riesgo de depresión respiratoria y del SNC en estos pacientes.

Quinidina

La quinidina es un potente inhibidor de CYP2D6. La co-administración de quinidina con un producto de tramadol de liberación prolongada resultó en un aumento del 50-60% de la exposición a tramadol y una disminución del 50-60% de la exposición a M1. Se desconocen las consecuencias clínicas de estos hallazgos. Los estudios de interacción medicamentosa in vitro en microsomas de hígado humano indican que tramadol no tiene efecto sobre el metabolismo de quinidina.

Digoxina y warfarinas

La vigilancia postcomercialización de tramadol ha revelado informes poco frecuentes de toxicidad de digoxina y alteración del efecto de warfarina, incluida la elevación de los tiempos de protrombina.

MONTEVERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTEVERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



Inductores de CYP3A4

La administración de inductores de CYP3A4, tales como carbamazepina, rifampicina y hierba de San Juan, con clorhidrato de tramadol de liberación prolongada puede afectar el metabolismo de tramadol conduciendo a una exposición reducida a Tramadol.

Los pacientes que toman carbamazepina, un inductor de CYP3A4, pueden tener un efecto analgésico significativamente reducido de tramadol. Como carbamazepina aumenta el metabolismo de tramadol y debido al riesgo de convulsiones vinculado a tramadol, no se recomienda la administración concomitante de clorhidrato de tramadol de liberación prolongada y carbamazepina.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA:

Efectos teratogénicos: Categoría C para embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Usar clorhidrato de tramadol de liberación prolongada durante el embarazo solo si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo para el feto.

Se han informado convulsiones neonatales, síndrome de abstinencia neonatal, muerte del feto y parto de feto muerto durante informes postcomercialización con productos de liberación inmediata de clorhidrato de tramadol. El clorhidrato de tramadol de liberación prolongada debe utilizarse durante el embarazo solo si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo para el feto.

Tramadol no fue teratogénico a niveles de dosis orales hasta 50 mg/kg/día (1,6 veces la dosis máxima diaria en humanos (MDHD)) en ratas y 100 mg/kg (aproximadamente 6,5 veces la MDHD) en conejos durante la organogénesis. Sin embargo, se observaron letalidad embrio-fetal, reducciones del peso fetal y de la osificación del esqueleto, y aumento de costillas supernumerarias a una dosis tóxica materna de 140 mg/kg en ratones (aproximadamente 2,3 veces la MDHD), 80 mg/kg en ratas (2,6 veces la MDHD) o 300 mg/kg en conejos (aproximadamente 19 veces la MDHD).

Efectos no teratogénicos

Tramadol causó una reducción del peso corporal neonatal a una dosis de 50 mg/kg (1,6 veces la MDHD) y redujo la supervivencia de las crías a una dosis oral de 80 mg/kg (aproximadamente 2,6 veces la MDHD) cuando las ratas fueron tratadas durante la gestación tardía hasta el período de lactancia.

Trabajo de parto y parto

El clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada no debe usarse en mujeres embarazadas antes del trabajo de parto o durante el trabajo de parto salvo que los potenciales beneficios superen los riesgos. No se ha establecido el uso seguro en el embarazo. El uso crónico durante el embarazo puede conducir a la dependencia física y a síntomas de abstinencia posparto en el recién nacido. Tramadol ha demostrado atravesar la placenta. La proporción media de tramadol en suero en las venas umbilicales en comparación con las venas maternas fue de 0,83 para 40 mujeres que recibieron tramadol durante el trabajo de parto.

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.829.729



0256

Se desconoce el efecto de clorhidrato de tramadol de liberación prolongada, si lo hubiera, sobre el crecimiento, el desarrollo y la maduración funcional tardíos del niño.

Mujeres en período de lactancia

El clorhidrato de tramadol de liberación prolongada no está recomendado para medicamento preoperatorio obstétrico o para analgesia posparto en mujeres en período de lactancia ya que no se ha estudiado su seguridad en bebés y recién nacidos. Luego de una dosis única de 100 mg IV de tramadol, la excreción acumulativa en la leche materna dentro de las 16 horas posteriores a la dosis fue de 100 µg de tramadol (0,1% de la dosis materna) y 27 µg de M1. Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche materna luego de una dosis oral.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y FERTILIDAD:

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Se ha realizado evaluación de carcinogénesis en ratones, ratas y ratones heterocigotos p53(+/-). Se observó un aumento ligero, pero estadísticamente significativo, de dos tumores murinos frecuentes, pulmonar y hepático, en un estudio de carcinogénesis de ratón, particularmente en ratones viejos. Los ratones recibieron dosis orales de hasta 30 mg/kg (90 mg/m² o 0,5 veces la dosis diaria máxima humana de 185 mg/m²) por aproximadamente dos años, aunque el estudio no se realizó con la Dosis Máxima Tolerada. No se cree que este hallazgo indique riesgo en humanos.

No se observaron tumores relacionados con el tratamiento en un estudio de carcinogénesis en rata (dosis oral de hasta 30 mg/kg, 180 mg/m², o equivalente a la dosis diaria máxima humana) o en un segundo estudio donde las ratas fueron tratadas con hasta 75 mg/kg/día para los machos y 100 mg/kg/día para las hembras (aproximadamente 2,4 y 3,2 veces la MDHD, respectivamente) por dos años. Sin embargo, la disminución excesiva del aumento de peso corporal observada en el estudio de ratas podría haber reducido su sensibilidad a cualquier potencial efecto carcinogénico del medicamento.

No se observó efecto carcinogénico de tramadol en ratones heterocigotos p53(+/-) a dosis orales de hasta 150 mg/kg/día (aproximadamente 2,4 veces la dosis diaria máxima humana [MDHD] de 300 mg/día para un adulto de 60 kg sobre la base de la conversión de la superficie corporal) por 26 semanas.

Tramadol no fue mutagénico en los siguientes ensayos: un ensayo de mutación inversa bacteriana usando Salmonella y E. coli, un ensayo de linfoma de ratón (en ausencia de activación metabólica), prueba de aberración cromosómica en hámsteres chinos, una prueba de micronúcleos en médula ósea en ratones y en hámsteres chinos, y una prueba de mutación de letales dominantes en ratones. Los resultados mutagénicos ocurrieron en presencia de activación metabólica en el ensayo de linfoma de ratón y en la prueba de micronúcleos en ratas. En general, el peso de la evidencia de estas pruebas indica que tramadol no representa un riesgo genotóxico para los humanos.

No se observaron efectos en la fertilidad para tramadol a niveles de dosis orales de hasta 50 mg/kg/día en ratas macho y hembra (1,6 veces la MDHD).

REACCIONES ADVERSAS

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



0256

Las siguientes reacciones adversas serias, o importantes de alguna otra forma, se describen con mayor detalle en otras secciones:

- Riesgo de convulsiones
- Riesgo de suicidio
- Síndrome de la serotonina
- Reacciones anafilactoides y alérgicas
- Depresión respiratoria
- Síntomas de abstinencia

Experiencia en estudios clínicos

Como los estudios clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variantes, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Se administraron las cápsulas de clorhidrato de tramadol de liberación prolongada a un total de 1987 pacientes en estudios clínicos. Estos incluyeron cuatro estudios doble ciego y un estudio abierto de largo plazo en pacientes con osteoartritis de la cadera y la rodilla. Un total de 812 pacientes tenían 65 años de edad o más. Las reacciones adversas con dosis de 100 mg a 300 mg en los cuatro estudios controlados con placebo, doble ciego, aleatorizados, en pool en pacientes con dolor no maligno crónico se presentan en la siguiente tabla (ver Tabla 2).

Tabla 2. Incidencia (%) de pacientes con tasas de reacciones adversas \geq 5% de cuatro estudios controlados con placebo, doble ciego en pacientes con dolor crónico moderado a moderadamente severo por dosis (N = 1917)

Término preferente	Clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada			Placebo (N = 646) n (%)
	100 mg (N = 429) n (%)	200 mg (N = 434) n (%)	300 mg (N = 1054) n (%)	
Dolor de cabeza	99 (23,1)	96 (22,1)	200 (19,0)	128 (19,8)
Náuseas	69 (16,1)	93 (21,4)	265 (25,1)	37 (5,7)
Somnolencia	50 (11,7)	60 (13,8)	170 (16,1)	26 (4,0)
Mareos	41 (9,6)	54 (12,4)	143 (13,6)	31 (4,8)
Constipación	40 (9,3)	59 (13,6)	225 (21,3)	27 (4,2)
Vómitos	28 (6,5)	45 (10,4)	98 (9,3)	12 (1,9)
Artralgia	23 (5,4)	20 (4,6)	53 (5,0)	33 (5,1)
Boca seca	20 (4,7)	36 (8,3)	138 (13,1)	22 (3,4)
Sudoración	18 (4,2)	23 (5,3)	71 (6,7)	4 (0,6)
Astenia	15 (3,5)	26 (6,0)	91 (8,6)	17 (2,6)
Prurito	13 (3,0)	25 (5,8)	77 (7,3)	12 (1,9)
Anorexia	9 (2,1)	23 (5,3)	60 (5,7)	1 (0,2)
Insomnio	9 (2,1)	9 (2,1)	53 (5,0)	11 (1,7)

Las siguientes reacciones adversas se informaron a partir de todos los estudios de dolor crónico (N = 1917). Las listas a continuación incluyen reacciones adversas que no están anotadas de otra manera en la Tabla 2.

Reacciones adversas con tasas de incidencia de 1,0% a < 5,0%

Trastornos cardiacos: hipertensión

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac 14143
DNI 22.539.728



025

Trastornos gastrointestinales: dispepsia, flatulencia

Trastornos generales: dolor abdominal, lesión accidental, escalofríos, fiebre, síndrome gripal, dolor de cuello, dolor pélvico.

Exploraciones complementarias: hiperglucemia, anomalías en la orina

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: edema periférico, pérdida de peso

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseo: mialgia

Trastornos del sistema nervioso: parestesia, temblores, síndrome de abstinencia

Trastornos psiquiátricos: agitación, ansiedad, apatía, confusión, despersonalización, depresión, euforia, nerviosismo.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: bronquitis, faringitis, rinitis, sinusitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: sarpullido

Trastornos urogenitales: trastorno prostático, infección del tracto urinario

Trastornos vasculares: vasodilatación

Reacciones adversas con tasas de incidencia de 0,5% a < 1,0% a cualquier dosis y reacciones adversas serias informadas en por lo menos dos pacientes

Trastornos cardíacos: ECG anormal, hipotensión, taquicardia

Trastornos gastrointestinales: gastroenteritis

Trastornos generales: rigidez del cuello, infección viral.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia, contusión

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: aumento del nitrógeno ureico en sangre, aumento de GGT, gota, aumento de SGPT

Trastornos musculoesqueléticos: artritis, artrosis, problemas de las articulaciones, calambres en las piernas

Trastornos del sistema nervioso: labilidad emocional, hipercinesia, hipertonía, pensamientos anormales, espasmos, vértigo

Trastornos respiratorios: neumonía

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: trastorno del cabello, trastorno cutáneo, urticaria

Sentidos especiales: trastorno ocular, trastorno de lagrimación

Trastornos urogenitales: cistitis, disuria, anomalía en la función sexual, retención urinaria

En un estudio controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado, de 12 semanas, pacientes con dolor moderado a moderadamente severo por osteoartritis de la rodilla o cadera recibieron dosis de 100 mg a 400 mg diarios. El tratamiento con el producto de tramadol de liberación prolongada se inició a 100 mg una vez por día por cuatro días, luego se aumentó en incrementos de 100 mg por día cada cinco días hasta la dosis fija aleatorizada. Entre 51% y 59% de los pacientes en los grupos de tratamiento activo finalizaron el estudio y 56% de los pacientes en el grupo placebo finalizó el estudio. Las discontinuaciones por eventos adversos fueron más frecuentes en los grupos de tratamiento con 200 mg, 300 mg y 400 mg de producto de tramadol de liberación prolongada (20%, 27% y 30% de discontinuaciones, respectivamente) en comparación con 14% de los pacientes tratados con 100 mg de producto de tramadol de liberación prolongada y 10% de los pacientes tratados con placebo.

En un estudio de dosis flexible, controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado de 12 semanas del producto de tramadol de liberación prolongada

MONTE VERDE S.A.
Ms. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.538.728



0257

en pacientes con osteoartritis de la rodilla, los pacientes fueron titulados a una dosis diaria promedio de aproximadamente 270 mg/día. El 49% de los pacientes aleatorizados en el grupo de tratamiento activo finalizó el estudio, mientras que el 52% de los pacientes aleatorizados a placebo finalizó el estudio. La mayoría de las discontinuaciones tempranas en el grupo de tratamiento activo, se debieron a eventos adversos, representando el 27% de las discontinuaciones tempranas a diferencia del 7% de las discontinuaciones del grupo placebo. El 37% de los pacientes tratados con placebo discontinuaron el estudio debido a falta de eficacia en comparación con el 15% de los pacientes con tratamiento activo.

**Para más información, llame al Departamento Científico:
Tel. (011) 4509-7100**

ABUSO Y DEPENDENCIA DE FÁRMACOS

Clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada no es una Sustancia Controlada.

Abuso

Clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada contiene tramadol, un opioide agonista mu. Tramadol, al igual que otros opioides usados en analgesia, puede ser objeto de abuso y está sujeto a desvío delictivo.


La adicción es una enfermedad neurobiológica, crónica, primaria, con factores genéticos, psicosociales y ambientales que influyen en su desarrollo y manifestaciones. Se caracteriza por conductas que incluyen uno o más de los siguientes: control afectado sobre el uso del fármaco, uso compulsivo, uso continuado a pesar del daño y antojos. La adicción a las drogas es una enfermedad tratable, utilizando un enfoque multidisciplinario, pero es frecuente la recaída.

El comportamiento de "búsqueda de fármacos" es muy frecuente en los adictos y en las personas que abusan de los fármacos. Las tácticas de búsqueda de fármacos incluyen llamadas o visitas de emergencia cerca de la finalización del horario laboral, negación de someterse a exámenes, análisis o derivación apropiados, "pérdida" repetida de prescripciones, manipulación de las prescripciones y renuencia a suministrar historias clínicas anteriores o información de contacto de otros médicos tratantes. "Ir de médico en médico" para obtener prescripciones adicionales es frecuente entre las personas que abusan de los fármacos y aquéllas que padecen adicción no tratada.

El abuso y la adicción están separados y son distintos de la dependencia física y la tolerancia. Los médicos deben saber que la adicción puede no estar acompañada por tolerancia concurrente y síntomas de dependencia física en todos los adictos. Además, el abuso de opioides puede ocurrir en ausencia de una verdadera adicción y está caracterizado por el uso indebido para fines no médicos, a menudo en combinación con otras sustancias psicoactivas. Clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada, al igual que otros opioides, puede ser desviado para uso no médico. Se recomienda rotundamente mantener un cuidadoso registro de la información sobre prescripción, incluida cantidad, frecuencia y pedidos de renovación.

La correcta evaluación del paciente, prácticas correctas de prescripción, reevaluación periódica del tratamiento, y una dispensa y conservación

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA


MONTE VERDE S.A.
SOFÍA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



0256

adecuadas son medidas apropiadas que ayudan a limitar el abuso de fármacos opioides.

Clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada es para uso oral solamente. La cápsula triturada representa un riesgo de sobredosis y muerte. Este riesgo es mayor con el abuso concurrente de alcohol y otras sustancias. Con el abuso parenteral, se puede esperar que los excipientes de la cápsula resulten en necrosis de tejido local, infección, granulomas pulmonares, y mayor riesgo de endocarditis y lesión cardíaca valvular. El abuso de fármacos parenterales está frecuentemente vinculado a la transmisión de enfermedades infecciosas tales como hepatitis y VIH.

Uso en adición de fármacos y de alcohol

Clorhidrato de tramadol cápsulas de liberación prolongada es un opioide sin uso aprobado para el manejo de trastornos adictivos. Su uso correcto en individuos con dependencia de fármacos o alcohol, ya sea activos o en remisión, es para el manejo del dolor que requiere analgesia opioide. Las preocupaciones acerca del abuso y de la adicción no deben impedir el manejo correcto del dolor. Sin embargo, todos los pacientes tratados con opioides requieren un monitoreo cuidadoso para detectar signos de abuso y adicción, ya que el uso de productos analgésicos opioides conlleva el riesgo de adicción aún bajo el uso médico apropiado.

Dependencia

La tolerancia es la necesidad de aumentar las dosis de opioides para mantener un efecto definido tal como la analgesia (en ausencia de progresión de la enfermedad u otros factores externos). La dependencia física se manifiesta por los síntomas de abstinencia luego de la discontinuación abrupta de un fármaco o tras la administración de un antagonista.

Síntomas de abstinencia

El síndrome de abstinencia de opioides se caracteriza por algunos de los siguientes síntomas o todos ellos: inquietud, lagrimación, rinorrea, bostezo, transpiración, escalofríos, mialgia, y midriasis. También se pueden manifestar otros síntomas, incluida irritabilidad, ansiedad, dolor de espalda, dolor articular, debilidad, calambres abdominales, insomnio, náuseas, anorexia, vómitos, diarrea, o aumento de la presión arterial, la frecuencia respiratoria o la frecuencia cardíaca.

Generalmente, cuanto más esté un paciente con tratamiento de opioides continuo, más probable es que ocurra la tolerancia o la abstinencia.

Pueden ocurrir síntomas de abstinencia si el clorhidrato de tramadol de liberación prolongada se discontinúa abruptamente. Es probable que ocurra la aparición de eventos adversos luego de que se detuvo el tratamiento. Estos síntomas pueden incluir: ansiedad, sudoración, insomnio, rigores, dolor, náuseas, temblores, diarrea, síntomas de las vías respiratorias altas, piloerección, y, pocas veces, alucinaciones. Las experiencias clínicas con tramadol indican que los síntomas de abstinencia pueden reducirse disminuyendo gradualmente el clorhidrato de tramadol de liberación prolongada al discontinuar el tratamiento de tramadol.

SOBREDOSIS

Experiencia en humanos

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



256

La sobredosis aguda con tramadol puede manifestarse mediante depresión respiratoria, somnolencia que progresa a estupor o coma, flacidez muscular esquelética, piel fría y húmeda, pupilas contraídas, bradicardia, hipotensión y muerte.

Se han informado muertes por sobredosis con el abuso y el uso indebido de tramadol, al ingerir, inhalar o inyectarse las cápsulas trituradas. La revisión de informes de casos ha indicado que el riesgo de sobredosis fatal aumenta aún más si se abusa de tramadol en forma concurrente con alcohol u otros depresores del SNC, incluidos otros opioides.

Manejo de sobredosis

En el tratamiento de la sobredosis de tramadol, se debe prestar atención primordial al restablecimiento de una vía respiratoria persistente y la institución de ventilación asistida o controlada. Se deben emplear medidas de soporte (incluido oxígeno y vasopresores) para el manejo de shock circulatorio y edema pulmonar que acompañan la sobredosis, según se indica. El paro cardíaco o las arritmias pueden requerir masaje cardíaco o desfibrilación.

Mientras que naloxona revertirá algunos, pero no todos, los síntomas causados por la sobredosis con tramadol, el riesgo de convulsiones también es mayor con la administración de naloxona. En animales, las convulsiones luego de la administración de dosis tóxicas de clorhidrato cápsulas de tramadol de liberación prolongada pudieron suprimirse con barbitúricos o benzodiazepinas, pero aumentaron con naloxona. La administración de naloxona no cambió la letalidad de una sobredosis en ratones. No se espera que la hemodiálisis sea de ayuda en una sobredosis porque elimina menos del 7% de la dosis administrada en un período de diálisis de 4 horas.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555


CONSERVACIÓN

Conservar en el frasco bien cerrado. Conservar a 25°C; se permiten desviaciones entre 15°C y 30°C. Mantener fuera del alcance de los niños.

PRESENTACIÓN

Las cápsulas de clorhidrato de tramadol de liberación prolongada se suministran como cápsulas de gelatina dura blancas opacas, con las siguientes impresiones:

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmén Mastandrea
APODERADA


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



0256

Cápsulas de 100 mg: cápsula blanca con la impresión "G 252" en tinta azul en la tapa y "100" entre líneas en el cuerpo.
Frasco de 5 cápsulas

Cápsulas de 150 mg: cápsula blanca con la impresión en tinta dorada "G 322" en la tapa y "150" entre líneas en el cuerpo.
Frasco de 5 cápsulas

Cápsulas de 200 mg: cápsula blanca con la impresión "G 253" en tinta violeta en la tapa y "200" entre líneas en el cuerpo.
Frasco de 5 cápsulas

Cápsulas de 300 mg: cápsula blanca con la impresión "G 254" en tinta roja en la tapa y "300" entre líneas en el cuerpo.
Frasco de 5 cápsulas

Fecha de última revisión:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°: NA

PAÍS DE PROCEDENCIA: PUERTO RICO

LUGAR DE ELABORACIÓN: Galephar Pharmaceutical Research INC.
Carr 925, KM 6.1, Barrio Junquitos, Humacao, PR 00792 – Puerto Rico -
Road 198, KM 14.7 N° 100, Juncos Industrial Park - Juncos, PR 00777-3873
– Puerto Rico -

LUGAR ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO:
Galephar Pharmaceutical Research INC. Carr 925, KM 6.1, Barrio Junquitos,
Humacao, PR 00792 – Puerto Rico -
Road 198, KM 14.7 N° 100, Juncos Industrial Park - Juncos, PR 00777-3873
– Puerto Rico -

LUGAR ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO: MONTE VERDE
S.A., Ruta Nacional N°40 s/n° esq. Calle 8. Departamento de Pocito,
Provincia de San Juan – Argentina -

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nec. 14143
DNI 22.539.728

PROYECTO INFORMACION PARA EL PACIENTE



0256

ULTRAGESIC® 100, 150, 200 y 300 mg CLORHIDRATO DE TRAMADOL Cápsulas de liberación prolongada

Venta bajo receta archivada

LEA TODO EL PROSPECTO DETENIDAMENTE ANTES DE EMPEZAR A TOMAR EL MEDICAMENTO

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene 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 se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

CONTENIDO DEL PROSPECTO:

1. QUÉ ES ULTRAGESIC® Y PARA QUÉ SE UTILIZA
2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE USAR ULTRAGESIC®
3. ¿CÓMO USAR ULTRAGESIC®?
4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS
5. CONSERVACIÓN DE ULTRAGESIC®
6. INFORMACIÓN ADICIONAL

1. ¿QUÉ ES ULTRAGESIC® Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Clorhidrato de Tramadol - el principio activo de Ultragesic® - 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.

Ultragesic® está indicado en el tratamiento del dolor moderado a intenso.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE USAR ULTRAGESIC®

NO TOME ULTRAGESIC®:

- Si es alérgico al tramadol, a los opioides, o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- En caso de intoxicaciones agudas originadas por alcohol, fármacos inductores del sueño, analgésicos o psicótropos (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 ULTRAGESIC®.
- Si padece epilepsia y sus crisis convulsivas no están adecuadamente controladas con tratamiento.
- Si tiene insuficiencia renal o hepática severas
- Si es menor de 18 años.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Consulte a su médico antes de empezar a tomar ULTRAGESIC®:

- Si piensa que tiene dependencia de otros analgésicos (opioideos).
- Si presenta trastornos de la consciencia (si piensa que se va a desmayar).
- Si se encuentra en estado de shock (un signo de este estado puede ser el sudor frío).
- Si sufre un aumento de la presión dentro del cráneo (por ejemplo después de un traumatismo craneoencefálico o enfermedades que afectan al cerebro).


MONTE VERDE S.A.
SOFÍA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

- Si tiene dificultad para respirar.
- Si es epiléptico o padece crisis convulsivas, porque el riesgo de estas crisis puede aumentar.
- Si tiene alguna enfermedad de hígado o de riñón.



0258

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

Tenga en cuenta que ULTRAGESIC® puede provocar dependencia física y psicológica. Cuando se utiliza ULTRAGESIC® durante un largo periodo de tiempo, su efecto puede disminuir, con lo que se deben tomar dosis más altas (desarrollo de tolerancia).

En pacientes con tendencia al abuso de medicamentos o que tienen dependencia de medicamentos, sólo se debe llevar a cabo el tratamiento con ULTRAGESIC® durante periodos cortos de tiempo y bajo estricta supervisión médica.

Informe también a su médico si aparece alguno de estos problemas durante el tratamiento con ULTRAGESIC® o si le sucedieron alguna vez.

Toma de ULTRAGESIC® con otros medicamentos

Comuníquese a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

El uso concomitante de tramadol aumenta el riesgo de convulsiones en pacientes que toman antidepresivos o anorexígenos SSRI/SNRI, antidepresivos TCA y otros compuestos tricíclicos, otros opioides, inhibidores de MAO, neurolépticos u otros fármacos que bajan el umbral de convulsiones.

Los medicamentos que pueden interactuar con ULTRAGESIC® incluyen:

- Alcohol o sedantes (pueden incrementar la somnolencia que produce el tramadol)
- La carbamazepina puede incrementar el metabolismo del tramadol y reducir su efecto analgésico
- El uso concomitante con antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o antipsicóticos puede disminuir el umbral de convulsiones.
- Los inhibidores de la proteasa (por ejemplo el ritonavir) utilizado concomitantemente, puede incrementar los niveles sanguíneos de ULTRAGESIC®.
- Se reportaron toxicidades con el uso concomitante de ULTRAGESIC® con digoxina, warfarina, o drogas similares a la warfarina.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Hay muy poca información con respecto a la seguridad de tramadol durante el embarazo humano. Por lo tanto, no debe tomar ULTRAGESIC® si está embarazada.

La toma crónica durante el embarazo puede dar lugar a síndrome de abstinencia en los recién nacidos.

Generalmente, no se recomienda el uso de tramadol durante la lactancia. Se excretan pequeñas cantidades de tramadol en la leche materna. En caso de una dosis única normalmente no es necesario interrumpir la lactancia.

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

Conducción y uso de máquinas

Este medicamento puede afectar las capacidades mentales o físicas para la conducción o utilización de maquinarias. Pregunte a su médico si puede conducir o utilizar máquinas durante el tratamiento con Ultragesic®. Es importante que antes de conducir o utilizar máquinas, observe como le afecta este medicamento. No conduzca ni utilice máquinas si siente sueño, mareo, tiene visión borrosa o ve doble, o tiene dificultad para concentrarse. Tenga especial cuidado al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación, y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos.

3. ¿CÓMO USAR ULTRAGESIC®?

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

La dosis debe ser ajustada a la intensidad del dolor y su sensibilidad individual. Normalmente se debe usar la menor dosis posible que produzca alivio del dolor. No tome más de 300 mg de

MONTEVERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTEVERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

clorhidrato de tramadol, podría provocarle depresión respiratoria, convulsiones, coma, paro cardíaco o muerte.

La dosis de inicio recomendada es un comprimido de ULTRAGESIC® de 100 mg. Puede tomarse con o sin comida.



0253

Si toma más ULTRAGESIC® del que debe

Si usted ha tomado por error más ULTRAGESIC® del que debe, generalmente no tendrá efectos negativos. Debe tomar la siguiente dosis tal y como se le ha prescrito.

Después de tomar dosis muy altas 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. En este caso llame inmediatamente al médico.

Si olvidó tomar ULTRAGESIC®

Si se olvida de tomar los comprimidos, es probable que el dolor vuelva a manifestarse. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas, simplemente continúe el tratamiento según le ha indicado su médico.

Si interrumpe el tratamiento con ULTRAGESIC®

Si interrumpe o finaliza el tratamiento con ULTRAGESIC® demasiado pronto, es probable que el dolor reaparezca. Si desea interrumpir el tratamiento debido a los efectos indeseables, consulte a su médico.

Generalmente no se producen efectos indeseables al finalizar el tratamiento con ULTRAGESIC®. Sin embargo, en raras ocasiones, cuando algunas personas que han estado tomando ULTRAGESIC® durante algún tiempo dejan de tomarlo repentinamente se pueden sentir mal. Se pueden sentir agitados, ansiosos, nerviosos o temblorosos. Se pueden sentir hiperactivos, tener dificultad para dormir o trastornos gástricos o intestinales. Muy pocas personas pueden llegar a tener ataques de pánico, alucinaciones, percepciones inusuales como picor, hormigueo y entumecimiento, y zumbido de oídos (acúfenos). Muy rara vez, se han visto otros síntomas poco habituales del SNC, como confusión, delirios, percepción distorsionada de la personalidad propia (despersonalización), alteraciones en la percepción de la realidad (desrealización) y delirios de persecución (paranoia). Si presenta alguno de estos síntomas después de interrumpir la toma de ULTRAGESIC®, por favor consulte a su médico.

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 los sufran.

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 durante el tratamiento con Ultragesic® pueden ser:

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).

Si ULTRAGESIC® se toma durante un largo período de tiempo puede aparecer dependencia al fármaco, aunque el riesgo es muy bajo.

Cuando se suspende bruscamente el tratamiento, pueden aparecer signos de síndrome de abstinencia al fármaco.

Esta no es una lista completa de los eventos adversos, ante cualquier duda consulte a su médico.

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

Comunicación de efectos adversos:

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

También puede comunicarlos directamente a través de la ficha que está en la página de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-134.



0256

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

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL POSADAS

TELÉFONO: (011)4654-6648/4658-7777

5. CONSERVACIÓN DE ULTRAGESIC®

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

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.

Conservar entre 15 y 30°C, preferentemente a 25°C.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de ULTRAGESIC®

Cada Cápsula de 100 mg contiene:

Tramadol clorhidrato.....100 mg

Excipientes:

Celulosa Microcristalina (Avicel pH 101 y Avicel pH 102), Estearato de Sucrosa, Hidroxipropilmetilcelulosa 2910, Talco, Estearato de Magnesio, Polisorbato 80, Emulsión de Simeticona, Eudragit NE30D, Lactosa Monohidrato 200 mesh, Povidona K 30, Almidón de maíz, Almidón Glicolato Sódico (almidón de papa).

Composición de la cápsula: Dióxido Titanio, Gelatina, Agua purificada

Cápsula blanca opaca con la inscripción "G252" en la tapa y "100" en el cuerpo, en tinta azul.

Tinta de la cápsula: Goma Laca, Alcohol anhidro, Alcohol Isopropílico, Alcohol Butílico, Propilenglicol, Solución de amoníaco concentrado, Dióxido de Titanio, FD&C azul #2 Laca Aluminica E-132.

Cada Cápsula de 150 mg contiene:

Tramadol clorhidrato.....150 mg

Excipientes:

Celulosa Microcristalina (Avicel pH 101 y Avicel pH 102), Estearato de Sucrosa, Hidroxipropil metilcelulosa 2910, Talco, Polisorbato 80, Emulsión de Simeticona, Eudragit NE30D, Lactosa Monohidrato 200 mesh, Povidona K 30, Almidón de maíz, Almidón Glicolato Sódico, (almidón de papa).

Composición de la cápsula: Dióxido titanio, Gelatina, Agua Purificada.

Cápsula blanca opaca con la inscripción "G322" en la tapa y "150" en el cuerpo, en tinta dorada.

Tinta de la cápsula: Goma laca, Alcohol anhidro, Alcohol Isopropílico, Alcohol Butílico, Propilenglicol, Solución de amoníaco concentrado, Dimeticona, Óxido de Hierro amarillo – JPE E 172

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

Cada Cápsula de 200 mg contiene:

Tramadol clorhidrato.....200 mg



0256

Excipientes:

Celulosa Microcristalina (Avicel pH 101 y Avicel pH 102), Estearato de Sucrosa, Hidroxipropil metilcelulosa 2910, Talco, Estearato de Magnesio, Polisorbato 80, Emulsión de Simeticona, Eudragit NE30D, Lactosa Monohidrato 200 mesh, Povidona K 30, Almidón de maíz, Almidón Glicolato Sódico, (almidón de papa).

Composición de la cápsula: Dióxido de Titanio, Gelatina, Agua purificada

Cápsula blanca opaca con la inscripción "G253" en la tapa y "200" en el cuerpo, en tinta violeta,

Tinta de la cápsula: Goma Laca, Alcohol anhidro, Alcohol Isopropílico, Alcohol Butílico, Propilenglicol, Solución de amoníaco concentrado, Dióxido de Titanio, Laca cálcica E-180 D&C rojo #7, FD&C azul #2 Laca aluminica E-132.

Cada Cápsula de 300 mg contiene:

Tramadol clorhidrato.....300 mg

Excipientes:

Celulosa Microcristalina (Avicel pH 101 y Avicel pH 102), Estearato de Sucrosa, Hidroxipropil metilcelulosa 2910, Talco, Estearato de Magnesio, Polisorbato 80, Emulsión de Simeticona, Eudragit NE30D, Lactosa Monohidrato 200 mesh, Povidona K 30, Almidón de maíz, Almidón Glicolato de Sodio, (almidón de papa).

Composición de la cápsula: Dióxido de Titanio, Gelatina, Agua purificada

Cápsula Blanca opaca con la inscripción "G 254" en la tapa y, "300" en el cuerpo, en tinta roja.

Tinta de la cápsula: Goma laca, Alcohol anhidro, Alcohol Isopropílico, Alcohol Butílico, Propilenglicol, Solución de amoníaco concentrado, Dióxido de Titanio, Laca Cálcica E-180 D&C rojo#7, D&C # 10 Laca Aluminica amarilla E-132.

Presentación

Ultragésic (clorhidrato de tramadol) cápsulas de liberación prolongada se suministran como cápsulas de gelatina dura blancas opacas, con las siguientes impresiones:

Cápsulas de 100 mg: cápsula blanca con la impresión "G 252" en tinta azul en la tapa y "100" entre líneas en el cuerpo.
Frasco de 5 cápsulas

Cápsulas de 150 mg: cápsula blanca con la impresión en tinta dorada "G 322" en la tapa y "150" entre líneas en el cuerpo.
Frasco de 5 cápsulas

Cápsulas de 200 mg: cápsula blanca con la impresión "G 253" en tinta violeta en la tapa y "200" entre líneas en el cuerpo.
Frasco de 5 cápsulas

Cápsulas de 300 mg: cápsula blanca con la impresión "G 254" en tinta roja en la tapa y "300" entre líneas en el cuerpo.
Frasco de 5 cápsulas

Fecha de última revisión:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°



PAÍS DE PROCEDENCIA: PUERTO RICO

LUGAR DE ELABORACIÓN: Galephar Pharmaceutical Research INC. Carr 925, KM 6.1, Barrio Junquitos, Humacao, PR 00792 – Puerto Rico -
Road 198, KM 14.7 N° 100, Juncos Industrial Park - Juncos, PR 00777-3873 – Puerto Rico -

LUGAR ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO:

Galephar Pharmaceutical Research INC. Carr 925, KM 6.1, Barrio Junquitos, Humacao, PR 00792 – Puerto Rico -
Road 198, KM 14.7 N° 100, Juncos Industrial Park - Juncos, PR 00777-3873 – Puerto Rico -

LUGAR ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO: MONTE VERDE S.A., Ruta Nacional N°40 s/n° esq. Calle 8. Departamento de Pocito, Provincia de San Juan – Argentina -

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-010067-14-4

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 0256, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3, por MONTE VERDE S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ULTRAGESIC

País de origen de elaboración: PUERTO RICO - ESTADOS UNIDOS.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: GALEPHAR PHARMACEUTICAL RESEARCH INC. (GRANEL Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO) - MONTE VERDE S.A. (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO).

Domicilio de los establecimientos elaboradores: CARR. 925 KM. 6,1, BARRIO JUNQUITOS, HUMACAO, PUERTO RICO, C.P. PR00792; ROAD 198, KM. 14,7 N° 100, JUNCOS INDUSTRIAL PARK, JUNCOS, PUERTO RICO, C.P. PR00777-3873, (GRANEL Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO) - R.N. N° 40 S/N ESQ. CALLE 8, POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN, ARGENTINA, C.P. 5400



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

(ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO).

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: R.N. N° 40 S/N ESQ.
CALLE 8, POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN, ARGENTINA, C.P. 5400.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULA DE LIBERACION CONTROLADA

Nombre Comercial: ULTRAGESIC 150 mg.

Clasificación ATC: NO2AX02.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL MANEJO DE DOLOR CRÓNICO MODERADO A MODERADAMENTE SEVERO EN ADULTOS QUE NECESITAN TRATAMIENTO DE SU DOLOR LAS 24 HS DEL DIA POR UN PERIODO PROLONGADO DE TIEMPO.

Concentración/es: 150 mg de TRAMADOL CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TRAMADOL CLORHIDRATO 150 mg.

Excipientes: CELULOSA MICROCRISTALINA (Avicel pH 101 y Avicel pH 102) 84.4 mg, SUCROSA ESTEARATO 7.7 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 6.24 mg, TALCO 13.4 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 1.66 mg, POLISORBATO 80 0.086 mg, ELMULSION DE SIMETICONA 0.0647 mg, EUDRAGIT NE30D 44 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 200 MESH 18.5 mg, POVIDONA K 30 1.5 mg, ALMIDON DE MAIZ 4.7 mg, ALMIDON GLICOLATO SODICO⁽¹⁾ 2 mg, ⁽¹⁾ (ALMIDON



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

DE PAPA). COMPOSICION DE LA CAPSULA: CAPSULA BLANCA OPACA CON LA INSCRIPCION "G322" EN LA TAPA Y "150" EN EL CUERPO, EN TINTA DORADA, DIOXIDO DE TITANIO 2.79 mg, GELATINA 78.8 mg, AGUA PURIFICADA 14.4 mg. TINTA DE LA CAPSULA: GOMA LACA, ALCOHOL ANHIDRO, ALCOHOL ISOPROPILICO, ALCOHOL BUTILICO, PROPILENGLICOL, SOLUCION DE AMONIACO CONCENTRADO, DIMETICONA, OXIDO DE HIERRO AMARILLO- JPE E 172.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 5 CAPSULAS DE LIBERACION CONTROLADA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 5 CAPSULAS DE LIBERACION CONTROLADA.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: FRASCO BIEN CERRADO. TEMPERATURA DESDE 15°C HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULA DE LIBERACION CONTROLADA

Nombre Comercial: ULTRAGESIC 200 mg

Clasificación ATC: N02AX02.



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

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL MANEJO DE DOLOR CRÓNICO MODERADO A MODERADAMENTE SEVERO EN ADULTOS QUE NECESITAN TRATAMIENTO DE SU DOLOR LAS 24 HS DEL DIA POR UN PERIODO PROLONGADO DE TIEMPO.

Concentración/es: 200 mg de TRAMADOL CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TRAMADOL CLORHIDRATO 200 mg.

Excipientes: CELULOSA MICROCRISTALINA (Avicel pH 101 y Avicel pH 102) 109 mg, SUCROSA ESTEARATO 10.3 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA USP 2910 8.30 mg, TALCO 17.8 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 1.95 mg, POLISORBATO 80 0.0115 mg, ELMULSION DE SIMETICONA 0.086 mg, EUDRAGIT NE30D 58.5 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 200 MESH 6 mg, POVIDONA K 30 1.5 mg, ALMIDON DE MAIZ 4.7 mg, ALMIDON GLICOLATO SODICO⁽¹⁾ 2 mg, ⁽¹⁾ (ALMIDON DE PAPA). COMPOSICION DE LA CAPSULA: CAPSULA BLANCA OPACA CON LA INSCRIPCION "G253" EN LA TAPA Y "200" EN EL CUERPO, EN TINTA VIOLETA, DIOXIDO DE TITANIO 2.79 mg, GELATINA 78.8 mg, AGUA PURIFICADA 14.4 mg. TINTA DE LA CAPSULA: GOMA LACA, ALCOHOL ANHIDRO, ALCOHOL ISOPROPILICO, ALCOHOL BUTILICO, PROPILENGLICOL, SOLUCION DE AMONIACO CONCENTRADO, DIOXIDO DE TITANIO, LACA CALCICA E-180 D&C ROJO #7, FD&C AZUL #2 LACA ALUMINICA E-132.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Vía/s de administración: ORAL.



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

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 5 CAPSULAS DE LIBERACION CONTROLADA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 5 CAPSULAS DE LIBERACION CONTROLADA.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: FRASCO BIEN CERRADO. TEMPERATURA DESDE 15°C HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULA DE LIBERACION CONTROLADA

Nombre Comercial: ULTRAGESIC 300 mg.

Clasificación ATC: N02AX02.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL MANEJO DE DOLOR CRÓNICO MODERADO A MODERADAMENTE SEVERO EN ADULTOS QUE NECESITAN TRATAMIENTO DE SU DOLOR LAS 24 HS DEL DIA POR UN PERIODO PROLONGADO DE TIEMPO.

Concentración/es: 300 mg de TRAMADOL CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TRAMADOL CLORHIDRATO 300 mg.

Excipientes: CELULOSA MICROCRISTALINA (Avicel pH 101 y Avicel pH 102) 175 mg, SUCROSA ESTEARATO 17.1 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 3.9



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

mg, TALCO 29.7 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 2.71 mg, POLISORBATO 80 0.191 mg, ELMULSION DE SIMETICONA 0.144 mg, EUDRAGIT NE30D 97.6 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 200 MESH 6 mg, POVIDONA K 30 1.5 mg, ALMIDON DE MAIZ 4.7 mg, ALMIDON GLICOLATO SODICO⁽¹⁾ 2 mg, ⁽¹⁾ (ALMIDON DE PAPA). COMPOSICION DE LA CAPSULA: CAPSULA BLANCA OPACA CON LA INSCRIPCION "G254" EN LA TAPA Y "300" EN EL CUERPO, EN TINTA ROJA, DIOXIDO DE TITANIO 3.46 mg, GELATINA 97.7 mg, AGUA PURIFICADA 17.9 mg. TINTA DE LA CAPSULA: GOMA LACA, ALCOHOL ANHIDRO, ALCOHOL ISOPROPILICO, ALCOHOL BUTILICO, PROPILENGLICOL, SOLUCION DE AMONIACO CONCENTRADO, DIOXIDO DE TITANIO, LACA CALCICA E-180, D&C ROJO#7, D&C #10 LACA ALUMINICA AMARILLA E-132.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 5 CAPSULAS DE LIBERACION CONTROLADA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 5 CAPSULAS DE LIBERACION CONTROLADA.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: FRASCO BIEN CERRADO. TEMPERATURA DESDE 15°C HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.



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

Forma farmacéutica: CAPSULA DE LIBERACION CONTROLADA.

Nombre Comercial: ULTRAGESIC 100 mg.

Clasificación ATC: N02AX02.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL MANEJO DE DOLOR CRÓNICO MODERADO A MODERADAMENTE SEVERO EN ADULTOS QUE NECESITAN TRATAMIENTO DE SU DOLOR LAS 24 HS DEL DIA POR UN PERIODO PROLONGADO DE TIEMPO.

Concentración/es: 100 mg de TRAMADOL CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TRAMADOL CLORHIDRATO 100 mg.

Excipientes: CELULOSA MICROCRISTALINA (Avicel pH 101 y Avicel pH 102) 59.6 mg, SUCROSA ESTEARATO 5.13 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 4.16 mg, TALCO 8.92 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 1.37 mg, POLISORBATO 80 0.0573 mg, ELMULSION DE SIMETICONA 0.0431 mg, EUDRAGIT NE30D 29.3 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 200 MESH 31 mg, POVIDONA K 30 1.5 mg, ALMIDON DE MAIZ 4.7 mg, ALMIDON GLICOLATO SODICO⁽¹⁾ 2 mg, ⁽¹⁾ (ALMIDON DE PAPA). COMPOSICION DE LA CAPSULA: CAPSULA BLANCA OPACA CON LA INSCRIPCION "G252" EN LA TAPA Y "100" EN EL CUERPO, EN TINTA AZUL, DIOXIDO DE TITANIO 2.21 mg, GELATINA 62.4 mg, AGUA PURIFICADA 11.4 mg. TINTA DE LA CAPSULA: GOMA LACA, ALCOHOL ANHIDRO, ALCOHOL ISOPROPILICO, ALCOHOL BUTILICO, PROPILENGLICOL, SOLUCION DE AMONIACO CONCENTRADO, DIOXIDO DE TITANIO, D&C AZUL#2 LACA



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

ALUMINICA E-132.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 5 CAPSULAS DE LIBERACION CONTROLADA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 5 CAPSULAS DE LIBERACION CONTROLADA.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: FRASCO BIEN CERRADO. TEMPERATURA DESDE 15°C HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a MONTE VERDE S.A. el Certificado N° **57594**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **14 ENE 2015** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

0256

M


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