



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-332-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 11 de Enero de 2019

Referencia: 1-0047-2001-000237-18-9

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000237-18-9 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones NOVA ARGENTIA S.A. en representación de LABORATORIOS MENARINI 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. 4° 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.

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

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

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 competentes del INAME.

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 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1° - 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 ENANTYUM FORTE y nombre/s genérico/s TRAMADOL CLORHIDRATO - DEXKETOPROFENO, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma NOVA ARGENTIA S.A. , representante del laboratorio LABORATORIOS MENARINI S.A. .

ARTICULO 2° - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 17/10/2018 08:42:34, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 04/12/2018 16:33:55, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 04/12/2018 16:33:55, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 04/12/2018 16:33:55 .

ARTICULO 3° - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4° - 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 5° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6° - Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000237-18-9

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.01.11 15:20:00 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
3071517564
Date: 2019.01.11 15:20:07 -0300

Prospecto: información para el paciente
ENANTYUM FORTE 75 MG / 25 MG
TRAMADOL HIDROCLORURO / DEXKETOPROFENO
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

VÍA ORAL

Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este 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 sólo para su problema médico actual, no se lo recomiende a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

Qué es Enantyum Forte y para qué se utiliza

Enantyum Forte contiene los principios activos hidrocloruro de tramadol y dexketoprofeno.

Tramadol hidrocloruro es un analgésico perteneciente al grupo de los opioides que actúan en el sistema nervioso central. Alivia el dolor actuando sobre células nerviosas específicas del cerebro y de la médula espinal.

Dexketoprofeno es un analgésico perteneciente al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Enantyum Forte se utiliza para el tratamiento sintomático a corto plazo del dolor agudo de moderado a intenso en adultos.

Antes de usar Enantyum Forte

No tome Enantyum Forte

- si es alérgico a dexketoprofeno, tramadol hidrocloruro o alguno de los demás componentes de este medicamento
- si es alérgico al ácido acetilsalicílico o a otro AINE
- si ha sufrido ataques de asma, rinitis alérgica aguda (un período corto de inflamación de la mucosa de la nariz), pólipos nasales (formaciones carnosas en el interior de la nariz debido a la alergia), urticaria (erupción en la piel), angioedema (hinchazón de la cara, ojos, labios o lengua, o dificultad para respirar) o sibilancias en el pecho tras haber tomado ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos
- si ha sufrido reacciones fotoalérgicas o fototóxicas (forma especial de enrojecimiento o de quemaduras de la piel expuesta a la luz solar) durante la toma de ketoprofeno (un AINE) o fibratos (medicamentos usados para reducir los niveles de grasas en sangre)

- si tiene úlcera péptica, hemorragia de estómago o de intestino o si ha sufrido en el pasado hemorragia, ulceración o perforación de estómago o de intestino, incluyendo si es debido al uso previo de AINEs
- si tiene problemas digestivos crónicos (p. ej., indigestión, ardor de estómago)
- si tiene enfermedad inflamatoria crónica del intestino (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa)
- si tiene insuficiencia cardíaca grave, insuficiencia renal moderada a grave o insuficiencia hepática grave
- si tiene trastornos hemorrágicos o trastornos de la coagulación de la sangre
- si está gravemente deshidratado (ha perdido mucho líquido corporal) debido a vómitos, diarrea o consumo insuficiente de líquidos
- si tiene intoxicación aguda por alcohol, pastillas para dormir, analgésicos, o medicamentos que afecten al estado de ánimo y a las emociones
- si también está tomando inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (ciertos medicamentos usados para el tratamiento de la depresión) o si los ha tomado en los últimos 14 días antes de iniciar el tratamiento con éste medicamento (ver “Uso de Enantyum Forte con otros medicamentos”)
- si tiene epilepsia o padece crisis convulsivas, porque el riesgo de estas crisis puede aumentar
- si respira con dificultad
- si está embarazada o en período de lactancia.

Antes de iniciar el tratamiento con Enantyum Forte, informe a su médico si Ud. padece o tiene cualquiera de las situaciones anteriores descriptas.

Tenga especial cuidado con Enantyum Forte y consulte a su médico antes de empezar a tomar Enantyum Forte:

- si es alérgico o ha tenido problemas de alergia en el pasado;
- si tiene enfermedades del riñón, del hígado o del corazón (hipertensión y/o insuficiencia cardíaca), así como retención de líquidos o ha sufrido alguna de estas enfermedades en el pasado;
- si está tomando diuréticos;
- si tiene problemas cardíacos, antecedentes de ataques cerebrales, o piensa que podría tener riesgo de sufrir estos trastornos (p. ej., si tiene la tensión arterial alta, diabetes, colesterol alto o es fumador) debe consultar este tratamiento con su médico. Los medicamentos como este se pueden asociar con un pequeño aumento del riesgo de sufrir ataques cardíacos (infartos de miocardio) o un derrame cerebral. Cualquier riesgo es más probable que ocurra cuando se emplean dosis altas y tratamientos prolongados. No exceda la dosis ni la duración del tratamiento recomendado;
- si es un paciente de edad avanzada: puede sufrir una mayor incidencia de efectos indeseables. Si estos ocurren, consulte a su médico inmediatamente;
- si es una mujer con problemas de fertilidad: Este medicamento puede afectar a su fertilidad por lo que no debe tomarlo si está planificando quedarse embarazada o si se está sometiendo a estudios de fertilidad;
- si sufre un trastorno en la producción de sangre y células sanguíneas;
- si tiene lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo (enfermedades del sistema inmunitario que afectan al tejido conectivo);
- si ha sufrido en el pasado enfermedad inflamatoria crónica del intestino (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn);
- si sufre o ha sufrido en el pasado trastornos estomacales o intestinales;
- si tiene varicela, ya que excepcionalmente los AINE pueden agravar la infección;
- si está tomando otros medicamentos que aumentan el riesgo de úlcera péptica o sangrado, por ejemplo, corticosteroides orales, algunos antidepresivos (del tipo ISRS, Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina), agentes que previenen la formación de coágulos como aspirina o

anticoagulantes tipo warfarina. En estos casos, consulte a su médico antes de tomar este medicamento: podría ser que su médico le recetase un medicamento adicional para proteger su estómago;

- si está tomando otros medicamentos que contengan las mismas sustancias activas que este medicamento, no sobrepase la dosis máxima diaria de dexketoprofeno o tramadol;
- si piensa que tiene adicción a otros analgésicos (opioides);
- si tiene alteraciones de la conciencia (si siente que va a desmayarse);
- si está en estado de shock (un signo de ese estado puede ser el sudor frío);
- si tiene un aumento de presión cerebral (posiblemente tras una lesión o enfermedad cerebral);
- si tiene dificultad para respirar;
- si padece porfiria.

Tramadol puede provocar adicción física y psicológica. Cuando se toma tramadol durante un periodo de tiempo prolongado, su efecto puede disminuir, siendo necesario tomar dosis mayores (desarrollo de tolerancia). En pacientes con tendencia al abuso de medicamentos o aquellos con dependencia a medicamentos, se debe llevar a cabo el tratamiento con Enantyum Forte sólo durante periodos cortos de tiempo y bajo estricto control médico.

Informe a su médico si aparece alguno de estos problemas durante el tratamiento con Enantyum Forte o si aparecieron en el pasado.

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 antes de utilizar este medicamento. El uso de Enantyum Forte está contraindicado en el embarazo así como durante la lactancia.

Niños y adolescentes

Este medicamento no se ha estudiado en niños ni adolescentes. Por lo tanto, la seguridad y eficacia no han sido establecidas y el medicamento no debe emplearse en niños ni adolescentes.

Conducción y uso de máquinas

Enantyum Forte puede afectar su habilidad para conducir y para usar máquinas, dado que puede provocar mareos, visión borrosa o somnolencia como efectos indeseables al tratamiento. Esto sucede, principalmente, cuando se toma Enantyum Forte con medicamentos que afectan al estado de ánimo y a las emociones, o cuando se toma con alcohol.

Si se ve afectado, no conduzca ni use máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

Uso de Enantyum Forte con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta. Hay algunos medicamentos que no deben tomarse conjuntamente y otros que pueden requerir un ajuste de dosis si se toman conjuntamente.

Informe siempre a su médico si, además de Enantyum Forte, está tomando alguno de los medicamentos siguientes:

Asociaciones con Enantyum Forte no recomendadas:

- Ácido acetilsalicílico, corticosteroides u otros medicamentos antiinflamatorios
- Warfarina, heparina u otros medicamentos utilizados para prevenir la formación de coágulos
- Litio, utilizado para tratar algunas alteraciones del estado de ánimo
- Metotrexato, utilizado para la artritis reumatoide y el cáncer
- Hidantoínas y fenitoína, utilizados para la epilepsia
- Sulfametoxazol, utilizado para las infecciones bacterianas
- Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) (medicamentos para el tratamiento de la depresión).

Asociaciones con Enantyum Forte que requieren precaución:

- Inhibidores de la ECA, diuréticos, betabloqueantes y antagonistas de la angiotensina II, utilizados para el control de la presión arterial elevada y trastornos cardiacos
- Pentoxifilina, utilizados para tratar úlceras venosas crónicas
- Zidovudina, utilizada para tratar infecciones virales
- Clorpropamida y glibenclamida, utilizados para la diabetes
- Antibióticos aminoglucósidos, usados para el tratamiento de infecciones bacterianas.

Asociaciones con Enantyum Forte a tener en cuenta:

- Quinolonas (p. ej., ciprofloxacina, levofloxacina) utilizados para infecciones bacterianas
- Ciclosporina o tacrolimus, utilizados para tratar enfermedades del sistema inmunitario y en trasplantes de órganos
- Estreptoquinasa y otros medicamentos trombolíticos y fibrinolíticos; es decir, medicamentos utilizados para deshacer coágulos
- Probenecid, utilizado para la gota
- Digoxina, utilizado en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica
- Mifepristona, utilizado para la interrupción del embarazo
- Antidepresivos del tipo Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRSs)
- Antiagregantes plaquetarios utilizados para reducir la agregación plaquetaria y la formación de coágulos
- Tenofovir, deferasirox, pemetrexed.

El efecto analgésico de tramadol puede verse reducido y el tiempo de acción disminuido si también toma medicamentos que contengan:

- Carbamazepina (para ataques epilépticos)
- Buprenorfina, nalbufina, o pentazocina (analgésicos)
- Ondansetrón (previene las náuseas)

El riesgo de efectos indeseables aumenta:

- si toma tranquilizantes, pastillas para dormir, otros analgésicos como la morfina y la codeína (también como medicamento para la tos), o alcohol mientras esté tomando Enantyum Forte. Puede sentir sueño o sentir que podría desmayarse. Consulte a su médico si esto ocurre.
- si está tomando medicamentos que puedan provocar convulsiones (ataques), como ciertos antidepresivos o antipsicóticos. El riesgo de padecer un ataque puede aumentar si toma Enantyum Forte al mismo tiempo. Su médico le informará si Enantyum Forte es adecuado para usted.
- si está tomando ciertos antidepresivos. Enantyum Forte puede interaccionar con estos medicamentos y puede experimentar síntomas como contracciones musculares rítmicas involuntarias (incluyendo los músculos que controlan el movimiento de los ojos), agitación, sudoración excesiva, temblores, exageración de los reflejos, aumento de la tensión muscular, temperatura corporal superior a 38°C.

- si toma anticoagulantes (medicamentos para fluidificar la sangre), p.ej., warfarina junto con este medicamento. El efecto de estos medicamentos puede afectar a la coagulación y pueden producirse hemorragias.

Toma de Enantyum Forte con alcohol

No tome alcohol durante el tratamiento con Enantyum Forte ya que puede aumentar el efecto del medicamento.

Para las instrucciones de cómo tomar Enantyum Forte ver sección Cómo tomar Enantyum Forte.

Cómo tomar Enantyum Forte

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

La dosis de Enantyum Forte que necesite puede variar, dependiendo del tipo, intensidad y duración del dolor. Su médico le indicará cuántos comprimidos debe tomar al día y durante cuánto tiempo.

La dosis recomendada es, en general, de 1 comprimido recubierto (que corresponde a 75 mg de tramadol hidrocloreuro y 25 mg de dexketoprofeno) cada 8 horas, sin sobrepasar los 3 comprimidos recubiertos al día (225 mg de tramadol hidrocloreuro y 75 mg de dexketoprofeno) y sin exceder los 5 días de tratamiento.

Uso en niños y adolescentes

Enantyum Forte no es adecuado para niños y adolescentes.

Pacientes de edad avanzada

Si tiene 75 años o más, su médico podría recomendarle prolongar el intervalo de dosificación, ya que su cuerpo puede eliminar más lentamente el medicamento.

Pacientes con enfermedad (insuficiencia) hepática o renal grave/diálisis:

Los pacientes con insuficiencia hepática o renal grave no deben tomar Enantyum Forte.

En caso de disfunción renal, si en su caso la insuficiencia es leve, su médico puede recomendar prolongar el intervalo de dosificación.

En caso de disfunción hepática, si en su caso la insuficiencia es leve o moderada, su médico puede recomendar prolongar el intervalo de dosificación.

Tome el comprimido con una cantidad suficiente de líquido (preferiblemente con un vaso de agua).

Los alimentos retrasan la absorción de Enantyum Forte, tome el comprimido al menos 30 minutos antes de las comidas para una acción más rápida.

La ranura sirve para ayudar a fraccionar el comprimido si tiene dificultades para tragarlo entero.

Si toma más Enantyum Forte del que debe

Si ha tomado demasiado medicamento, informe inmediatamente a su médico.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654 6648/4658-7777

Por favor, recuerde llevar siempre con usted el estuche de la medicación o este prospecto.

Los síntomas de sobredosis de este medicamento son:

- Vómitos, pérdida de apetito, dolor de estómago, somnolencia, mareo/sensación de vértigo, desorientación, dolor de cabeza (por dexketoprofeno).
- Contracción de las pupilas, vómitos, fallo cardíaco, pérdida de la consciencia, convulsiones y dificultad al respirar (por tramadol).

Si olvidó tomar Enantyum Forte

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome la siguiente dosis cuando proceda (de acuerdo con la sección "Cómo tomar Enantyum Forte").

Si interrumpe el tratamiento con Enantyum Forte

Generalmente, no se esperan efectos posteriores tras la suspensión del tratamiento con Enantyum Forte. Sin embargo, en raras ocasiones, los pacientes que han estado tomando Enantyum Forte comprimidos durante algún tiempo pueden sentir malestar si dejan de tomarlo repentinamente. Pueden sentir agitación, ansiedad, nerviosismo o temblores, confusión, hiperactividad, tener dificultad para dormir y trastornos intestinales o de estómago. Raramente, las personas pueden sufrir ataques de pánico, alucinaciones, delirios, paranoia o sentir pérdida de la identidad. Pueden experimentar percepciones inusuales como picazón, hormigueo e insensibilidad, zumbido en los oídos (tinnitus). Muy raramente se han observado otros síntomas inusuales tales como confusión, delirio, sensación de estar alejado de uno mismo (despersonalización), cambio de percepción de la realidad (desrealización), ilusiones de persecución (paranoia). Por favor, consulte con su médico si experimenta alguno de estos efectos tras dejar de tomar Enantyum Forte.

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

Efectos Indeseables

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

Los posibles efectos indeseables se detallan a continuación en función de la posibilidad de que ocurran.

Debe acudir a un médico inmediatamente si experimenta síntomas de reacción alérgica como hinchazón de la cara, la lengua y/o la garganta, y/o dificultad de tragar o urticaria junto con dificultad para respirar.

Deje de usar Enantyum Forte si experimenta erupción cutánea, cualquier lesión dentro de la boca o en las membranas mucosas, o cualquier signo de alergia.

Efectos indeseables muy frecuentes (puede afectar a más 1 de cada 10 personas):

- Náuseas/malestar
- Mareo

Efectos indeseables frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Vómitos
- Dolor de estómago
- Diarrea
- Problemas digestivos
- Dolor de cabeza
- Somnolencia, fatiga
- Estreñimiento
- Sequedad de boca

- Aumento de la sudoración

Efectos indeseables poco frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Aumento del número de plaquetas
- Efectos en el corazón y en la circulación sanguínea (latidos del corazón fuertes, latidos del corazón rápidos, sensación de desmayo o colapso), presión arterial baja. Estos efectos indeseables pueden aparecer especialmente cuando los pacientes están en posición vertical o bajo tensión física.
- Presión arterial elevada o muy elevada
- Inflamación en la laringe (edema de laringe)
- Niveles bajos de potasio en sangre
- Alteraciones psicóticas
- Inflamación alrededor de los ojos
- Respiración superficial o lenta
- Sensación de malestar
- Sangre en orina
- Sensación de movimiento giratorio
- Falta de sueño o dificultad para dormir
- Nerviosismo/ansiedad
- Sofocos
- Flatulencias
- Cansancio
- Dolor
- Sensación de fiebre o escalofríos, sensación general de malestar
- Resultados analíticos de sangre alterados
- Sensación de urgencia de vómito (tener arcadas)
- Sensación de presión o hinchazón en el estómago
- Inflamación del estómago
- Reacciones cutáneas (p.ej., picor, erupción)
- Hinchazón de la cara

Efectos indeseables raros (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Inflamación de los labios y la garganta
- Úlcera péptica, perforación de úlcera péptica o sangrado, que puede manifestarse con vómitos de sangre o deposiciones negras
- Trastornos de la próstata
- Inflamación del hígado (hepatitis), daño hepático
- Insuficiencia renal aguda
- Latido del corazón lento
- Ataques epilépticos
- Reacciones alérgicas/anafilácticas (p.ej., dificultad para respirar, sibilancias, inflamación de la piel) y shock (fallo circulatorio repentino)
- Pérdida de la consciencia transitoria (síncope)
- Alucinaciones
- Retención de líquidos e hinchazón de tobillos.
- Pérdida o cambios en el apetito
- Acné
- Dolor lumbar
- Necesidad de orinar frecuentemente, o menos de lo normal, con dificultad o con dolor.
- Trastornos menstruales
- Sensaciones anormales (p.ej., picor, hormigueo, pérdida de sensibilidad)
- Temblor, espasmos musculares, movimientos descoordinados, debilidad muscular
- Confusión
- Trastornos del sueño y pesadillas
- Alteraciones en la percepción

- Visión borrosa, contracción de la pupila
- Falta de aire

Pueden aparecer efectos indeseables psicológicos tras el tratamiento con Enantyum Forte. La intensidad y naturaleza de los mismos puede cambiar (en función de la personalidad del paciente y la duración del tratamiento):

- Cambios en el estado de ánimo (principalmente euforia y ocasionalmente irritación)
- Cambios en la actividad (enlentecimiento, aunque en ocasiones aumento de la actividad)
- Pérdida de consciencia
- Pérdida de capacidad decisiva, que puede ocasionar errores en el juicio.

Se han notificado casos de empeoramiento del asma.

Puede aparecer dependencia si se toma Enantyum Forte durante un período largo de tiempo, aunque el riesgo es muy bajo. Pueden aparecer signos de abstinencia cuando se interrumpe el tratamiento repentinamente (ver "Si interrumpe el tratamiento con Enantyum Forte").

Se han notificado casos de ataques epilépticos principalmente al administrar dosis altas de tramadol o cuando tramadol se toma conjuntamente con otros medicamentos que puedan provocarlos.

Muy raros (puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- Inflamación del páncreas
- Problemas de riñón
- Reducción del recuento de células sanguíneas (neutropenia)
- Reducción de plaquetas en sangre (trombocitopenia)
- Úlceras en la piel, boca, ojos y zonas genitales (síndrome de Stevens Johnson y síndrome de Lyell).
- Dificultad en la respiración debido al estrechamiento de las vías respiratorias
- Zumbidos en los oídos (tinnitus)
- Piel sensible
- Sensibilidad a la luz

Desconocidas (frecuencia no estimable a partir de los datos disponibles)

- Alteraciones en el habla
- Dilatación extrema de las pupilas
- Disminución de los niveles de azúcar en sangre

Informe a su médico inmediatamente si nota algún efecto indeseables de tipo gastrointestinal al inicio del tratamiento (p. ej., dolor o ardor de estómago o sangrado), si previamente ha sufrido alguno de estos efectos indeseables debido a un tratamiento prolongado con antiinflamatorios, y especialmente si usted es un paciente de edad avanzada.

Los efectos indeseables más comunes durante el tratamiento con Enantyum Forte son náuseas y mareo, que afectan a más de 1 de cada 10 pacientes.

Durante el tratamiento con AINE, se han notificado casos de retención de líquidos e hinchazón (especialmente en tobillos y piernas), aumento de la presión arterial e insuficiencia cardiaca.

Los medicamentos como Enantyum Forte pueden asociarse con un pequeño aumento del riesgo de sufrir un ataque cardíaco o ataque cerebral.

En pacientes con trastornos del sistema inmune que afectan al tejido conectivo (lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo), los medicamentos antiinflamatorios pueden raramente causar fiebre, dolor de cabeza y rigidez de nuca.

Comunicación de efectos indeseables

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

Información Adicional

Enantyum Forte

Cada comprimido recubierto contiene: Ingredientes activos: 75 mg de tramadol hidrocloreuro y 25 mg de dexketoprofeno.

Ingredientes inactivos: Celulosa microcristalina 179,70 mg; Almidón pregelatinizado 29,20 mg; Croscarmelosa sódica 33,07 mg; Fumarato de estearilo y sodio 1,83 mg; Sílice coloidal anhidra 7,37 mg;; Opadry II 85F18422 blanco 7,30 mg.

Modo de Conservación de Enantyum Forte

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente inferior a 30°C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

- <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
- o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°:

Directora Técnica: María Eugenia Belgiorno – Farmacéutica

Elaborado por Menarini – Von Heyden GmbH, Leipziger Strasse 7 - 13, 01097 Dresden, Alemania.

Importado y distribuido por: NOVA ARGENTIA S.A.

Alvaro Barros 1113, B1838CMC – Luis Guillón – Pcia de Buenos Aires

NOVA ARGENTIA S.A.
Carlos Calvo 2764 4° piso, C1230A
Información a profesionales y usuarios
www.argentia.com.ar



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



BELGIORNO Maria Eugenia
CUIL 27182795920

PROYECTO DE PROSPECTO
ENANTYUM FORTE 75 MG / 25 MG
TRAMADOL HIDROCLORURO / DEXKETOPROFENO
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
VÍA ORAL

Industria Alemana

Venta bajo receta archivada

Fórmula

Cada comprimido recubierto contiene:

75 mg de tramadol hidrocloreuro y 25 mg de dexketoprofeno.

Excipientes: Celulosa microcristalina 179,70 mg; Almidón pregelatinizado 29,20 mg; Croscarmelosa sódica 33,07 mg; Fumarato de estearilo y sodio 1,83 mg; Sílice coloidal anhidra 7,37 mg; Opadry II 85F18422 blanco 7,30 mg.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Opiode en combinación con analgésico no opioide.

Código ATC: N02AJ14

INDICACIONES

Tratamiento sintomático a corto plazo del dolor agudo, de moderado a intenso, en pacientes adultos cuyo dolor requiera una combinación de tramadol y dexketoprofeno.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Dexketoprofeno es la sal de trometamina del ácido S-(+)-2-(3-benzoilfenil)propiónico, un fármaco analgésico, antiinflamatorio y antipirético perteneciente a la familia de los antiinflamatorios no esteroideos (M01AE).

El mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroideos se relaciona con la disminución de la síntesis de prostaglandinas mediante la inhibición de la vía de la ciclooxigenasa. Concretamente, hay una inhibición de la transformación del ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos, las PGG₂ y PGH₂, que dan lugar a las prostaglandinas PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} y PGD₂, así como a la prostaciclina PGI₂ y a los tromboxanos (TxA₂ y TxB₂). Además, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría tener efecto sobre otros mediadores de la inflamación como las quininas, ejerciendo una acción indirecta que se sumaría a su acción directa.

Se ha demostrado en animales de experimentación y en humanos que el dexketoprofeno es un inhibidor de las actividades COX-1 y COX-2.

Tramadol hidrocloreuro es un analgésico opiáceo sintético de acción central. Es un agonista parcial, no selectivo sobre los receptores opiáceos μ-, δ- y κ- con mayor afinidad por los receptores μ. Su actividad como opiáceo es debida a una baja afinidad de unión de los receptores opiáceos μ- con el compuesto de origen y de una alta afinidad de unión de éstos con el metabolito O-desmetilado M1. En modelos animales, M1 es hasta 6 veces más potente como analgésico que tramadol y 200 veces más potente en la afinidad de unión a

receptores μ . En varios estudios en animales, únicamente se ha antagonizado parcialmente la analgesia inducida por tramadol con el opiáceo antagonista naloxona. La contribución relativa a la analgesia humana de ambos compuestos, tramadol y M1, depende de las concentraciones plasmáticas de cada compuesto.

Como otros opiáceos analgésicos, se ha demostrado que tramadol inhibe la recaptación de norepinefrina y serotonina in vitro. Estos mecanismos pueden contribuir de manera independiente al perfil analgésico general de tramadol.

Tramadol tiene un efecto antitusivo. En contraposición con morfina, durante un amplio intervalo, dosis analgésicas de tramadol no tienen efecto depresor respiratorio. Además, se producen menos alteraciones de la motilidad gastrointestinal. Sus efectos sobre el sistema cardiovascular tienden a ser leves. La potencia de tramadol es de 1/10 (uno de diez) a 1/6 (uno de seis) respecto a morfina.

Efectos farmacodinámicos

Estudios preclínicos han demostrado una interacción sinérgica entre los principios activos durante ambos modelos de inflamación, agudo y crónico, y sugieren que dosis más bajas de cada principio activo permiten obtener efecto analgésico.

Eficacia clínica y seguridad

Estudios clínicos realizados en diferentes modelos de dolor nociceptivo de moderado a intenso (incluyendo dolor dental, dolor somático o dolor visceral), demostraron una actividad analgésica eficaz de Enantyum Forte.

En un estudio de dosis múltiple, doble ciego, aleatorizado y de grupos paralelos, realizado en 606 pacientes con dolor de moderado a intenso tras una histerectomía abdominal, con una edad media de 47,6 años (rango de 25 a 73), se evaluó la eficacia analgésica de la combinación frente a los componentes de forma individual mediante la suma de los valores de la diferencia de intensidad del dolor durante un intervalo de 8 horas (SPID8) después de la primera dosis de medicación del estudio, siendo evaluada la intensidad del dolor en una escala visual analógica de 100 mm (VAS). Un mayor valor de SPID indica un mayor alivio del dolor. El tratamiento con Enantyum Forte resultó en un efecto analgésico significativamente mayor que el de los componentes individuales administrados a la misma dosis (dexketoprofeno 25 mg) o a una dosis más alta (100 mg tramadol), obteniéndose los siguientes resultados: Enantyum Forte (241,8), dexketoprofeno 25 mg (184,5), tramadol 100 mg (157,3).

A las primeras 8 horas tras la administración de Enantyum Forte, los pacientes notificaron una disminución significativa de la intensidad de dolor (PI-VAS media = 33,6) con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) respecto a dexketoprofeno 25 mg (PI-VAS media = 42,6) y tramadol 100 mg (PI-VAS media = 42,9). También se demostró una analgesia superior a las 56 horas tras la administración de dosis repetidas de acuerdo a la pauta posológica en la población ITT (intención de tratar), en la que se excluyeron aquellos pacientes que no recibieron tratamiento activo como primera dosis única, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) entre Enantyum Forte y dexketoprofeno 25 mg (-8,4) y tramadol 100 mg (-5,5), respectivamente.

Los pacientes tratados con Enantyum Forte presentaron una menor necesidad de medicación de rescate para el control del dolor (11,8% de los pacientes en comparación con 21,3% ($p = 0,0104$) y 21,4% ($p = 0,0097$) bajo tratamiento con dexketoprofeno 25 mg y tramadol 100 mg, respectivamente). Si se tiene en cuenta el impacto del uso de la medicación de rescate, se evidencia el efecto analgésico superior de Enantyum Forte en dosis repetidas a las 56 horas, alcanzando una diferencia en PI-VAS que favorece a Enantyum Forte sobre dexketoprofeno (-11.0) y tramadol (-9.1), con una diferencia estadísticamente significativa de $p < 0,0001$.

En un estudio de dosis múltiple, doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos, realizado en 641 pacientes con dolor de moderado a intenso tras una artroplasia total de cadera, con una edad media de 61,9 años (rango de 29 a 80), se evaluó la eficacia analgésica de la combinación frente los componentes individuales a las 8 horas después de la primera dosis de medicación del estudio (SPID8). El tratamiento con Enantyum Forte

resultó en un efecto analgésico significativamente superior que el de los componentes individuales administrados a la misma dosis (dexketoprofeno 25 mg) o a una dosis más alta (100 mg tramadol); Enantyum Forte (246,9), dexketoprofeno 25 mg (208,8), tramadol 100 mg (204,6). A las primeras 8 horas después de la administración de Enantyum Forte, los pacientes notificaron una disminución significativa de la intensidad del dolor (PI-VAS media= 26,3) con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$), respecto a dexketoprofeno 25 mg (PI-VAS media = 33,6) y tramadol 100 mg (PI-VAS media = 33,7).

También se demostró una analgesia superior a las 56 horas tras la administración de dosis repetidas de acuerdo a la pauta posológica en la población ITT, en la que se excluyeron aquellos pacientes que no recibieron tratamiento activo como primera dosis única, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) entre Enantyum Forte y dexketoprofeno 25 mg (-8,1) y tramadol 100 mg (-6,3), respectivamente.

La medicación de rescate para controlar el dolor fue requerida por 15,5% de los pacientes tratados con Enantyum Forte, en comparación con un 28,0% ($p = 0,0017$) y un 25,2% ($p = 0,0125$) de los pacientes tratados con dexketoprofeno 25 mg y tramadol 100 mg, respectivamente. Si se tiene en cuenta el impacto del uso de la medicación de rescate, se evidencia el efecto analgésico superior de Enantyum Forte en dosis repetidas a las 56 horas, alcanzando una diferencia en PI-VAS que favorece a Enantyum Forte sobre dexketoprofeno (-10.4) y tramadol (-8.3), con una diferencia estadísticamente significativa de $p < 0,0001$.

Población pediátrica

La Agencia Europea del Medicamento ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios realizados con Enantyum Forte en todos los subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento del dolor agudo moderado o grave (ver información sobre el uso pediátrico).

FARMACOCINÉTICA:

La administración concomitante de dexketoprofeno y tramadol no tiene efectos en los parámetros farmacocinéticos de cualquiera de los dos componentes en sujetos sanos.

En adultos sanos las concentraciones plasmáticas máximas de dexketoprofeno y tramadol se alcanzan en aproximadamente 30 minutos (rango de 15 a 60 minutos) y en 1,6 a 2 horas, respectivamente.

Dexketoprofeno

Absorción

Después de la administración oral de dexketoprofeno en humanos, la C_{max} se alcanza a los 30 minutos (rango de 15 a 60 minutos).

Cuando se administra conjuntamente con alimentos, el AUC no se modifica, sin embargo la C_{max} del dexketoprofeno se reduce y su velocidad de absorción se retrasa (incremento de t_{max}).

Distribución

Los valores de la semivida de distribución y de eliminación de dexketoprofeno son 0,35 y 1,65 horas, respectivamente. Al igual que otros fármacos con elevada unión a proteínas plasmáticas (99 %), su volumen de distribución tiene un valor medio inferior a 0,25 l/kg. En los estudios farmacocinéticos realizados a dosis múltiple, se observó que el AUC tras la última administración no difiere de la obtenida a dosis única, indicando por lo tanto que no se produce acumulación del fármaco.

Biotransformación y eliminación

Tras la administración de dexketoprofeno, en orina sólo se obtiene el enantiómero S(+), demostrando que no se produce conversión al enantiómero R(-) en humanos.

La principal vía de eliminación para el dexketoprofeno es la glucuronconjugación seguida de excreción renal.

Tramadol

Absorción

Tras la administración oral, se absorbe más del 90% de tramadol. El valor medio de biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 70%, independientemente de la ingesta concomitante de comida.

La diferencia entre el tramadol absorbido y no metabolizado disponible es probablemente debido a un bajo efecto de primer paso. El efecto de primer paso máximo tras la administración oral es de un 30%.

Tramadol tiene una alta afinidad tisular ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 20%.

Después de la administración de una dosis oral única de tramadol 100 mg en forma de cápsulas o comprimidos a voluntarios jóvenes sanos, las concentraciones plasmáticas fueron detectables dentro de aproximadamente 15 a 45 minutos, con un valor medio de C_{max} de 280 a 208 mcg/L y de T_{max} de 1,6 a 2 horas.

Distribución

Tramadol atraviesa la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria. Se encuentran cantidades muy pequeñas del principio activo y de su derivado O-desmetilado en la leche materna (0,1 % y 0,02 % respectivamente de la dosis administrada).

Biotransformación

La metabolización de tramadol en humanos tiene lugar principalmente mediante N-desmetilación y O-desmetilación así como por la conjugación de los derivados O-desmetilados con ácido glucurónico. Únicamente O-desmetiltramadol es farmacológicamente activo. Existen considerables diferencias cuantitativas interindividuales entre los demás metabolitos. Hasta ahora se han identificado 11 metabolitos en orina. Los estudios realizados en animales han demostrado que O-desmetiltramadol es de 2-4 veces más potente que la sustancia de origen. La vida media $t_{1/2\beta}$ (6 voluntarios sanos) es de 7,9 h (intervalos 5,4-9,6 h) y es aproximadamente la de tramadol.

La inhibición de uno o de ambos tipos de isoenzimas del citocromo P450, CYP3A4 y CYP2D6, implicados en la biotransformación de tramadol, puede afectar a la concentración plasmática de tramadol o de su metabolito activo. Hasta el momento, no se han comunicado interacciones clínicas relevantes.

Eliminación

Independientemente del modo de administración, la vida media de eliminación $t_{1/2\beta}$ es aproximadamente 6h. En pacientes mayores de 75 años, este valor puede aumentar aproximadamente 1,4 veces.

Tramadol y sus metabolitos se eliminan casi completamente por vía renal. La eliminación urinaria acumulada es del 90% de la radioactividad total de la dosis administrada. En caso de disfunción renal y hepática la vida media puede estar ligeramente prolongada. En pacientes con cirrosis hepática, la vida media de eliminación es de 13,3±4,9 h (tramadol) y 18,5±9,4 h (O-desmetiltramadol), y en un caso extremo se determinaron 22,3 h y 36 h respectivamente. En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 5 ml/min) los valores fueron 11±3,2 h y 16,9±3 , y en un caso extremo fueron 19,5 h y 43,2 h respectivamente.

Linealidad/No-linealidad

El perfil farmacocinético de tramadol es lineal dentro del margen de dosificación terapéutico. La relación entre concentraciones séricas y el efecto analgésico es dosis-dependiente, sin embargo puede variar considerablemente en casos aislados. En general, es eficaz una concentración sérica de 100 - 300 ng/ml.

Datos preclínicos sobre seguridad

Combinación tramadol hidrocloreuro-dexketoprofeno

Según los estudios convencionales de seguridad farmacológica y toxicidad de dosis repetidas, los datos preclínicos con la combinación no muestran riesgos especiales para humanos.

La combinación de dexketoprofeno y tramadol no tuvo efecto significativo sobre el sistema cardiovascular según lo evaluado en los test *in vivo* e *in vitro*. Se observó un efecto sobre el tránsito gastrointestinal menor con la combinación en comparación con tramadol solo.

En un estudio de toxicidad crónica en ratas de 13 semanas, se observó un NOAEL (No Observed Adverse Effect Levels) de 6 mg/kg/día para dexketoprofeno y 36 mg/kg/día para tramadol (a las dosis más altas probadas), cuando se administran tanto individualmente como en combinación (correspondiendo a exposiciones basadas en AUC a las dosis únicas del NOAEL de 25.10 veces y 1.38 veces la exposición humana a dexketoprofeno y tramadol, respectivamente, a una única dosis clínica de 25 mg de dexketoprofeno y 75 mg de tramadol).

No se observaron nuevas toxicidades a diferencia de lo anteriormente descrito para dexketoprofeno o tramadol.

Dexketoprofeno

Los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad en la reproducción e inmunofarmacología, no mostraron riesgos especiales en humanos. Los estudios de toxicidad crónica realizados en ratones y monos dieron un NOAEL (No Observed Adverse Effect Levels) de 3 mg/kg/día. A dosis altas, el efecto adverso más observado fue erosiones gastrointestinales y úlceras que se desarrollaron de manera dosis-dependiente.

La sustancia activa dexketoprofeno trometamol muestra un riesgo medioambiental para las algas.

Tramadol

En exploraciones hematológicas, clínico-químicas e histológicas de la administración oral y parenteral repetida de tramadol en ratas y perros durante 6 a 26 semanas y la administración oral en perros durante 12 semanas, no mostraron evidencias de ningún cambio relacionado con las sustancias. Sólo se produjeron manifestaciones del sistema nervioso central tras dosis altas, considerablemente por encima del rango terapéutico: inquietud, salivación, convulsiones y reducción de ganancia de peso. Ratas y perros toleraron dosis orales de 20 mg/kg y 10 mg/kg del peso corporal, respectivamente. Los perros toleraron dosis rectales de 20 mg/kg del peso corporal sin ninguna reacción.

En ratas, dosis de tramadol de más de 50 mg/kg/día causaron efectos tóxicos en las presas y aumentó la mortalidad neonatal. El retraso en el desarrollo producido en las crías se manifestó en forma de trastornos de osificación y el retraso en la abertura vaginal y los ojos. La fertilidad masculina no se vio afectada. Después de dosis más altas (a más de 50 mg/kg/día) las hembras mostraron una tasa de embarazo reducida. En conejos hubo efectos tóxicos en las presas de más de 125 mg/kg y anomalías esqueléticas en la descendencia.

En algunos sistemas de estudio *in vitro* no hubo evidencia de efectos mutagénicos. Los estudios *in vivo* no mostraron tales efectos.

De acuerdo con los conocimientos adquiridos hasta el momento, tramadol puede ser clasificado como no mutagénico.

Se han realizado estudios en ratas y ratones sobre el potencial tumorigénico de tramadol hidrocloreto. El estudio en ratas no mostró evidencia de aumento en la incidencia de tumores relacionados con las sustancias. En el estudio en ratones se produjo un aumento de la incidencia de adenomas de células

hepáticas en animales machos (un estudio dosis-dependiente, aumento no significativo de más de 15 mg/kg) y un aumento en los tumores pulmonares en las hembras de todos los grupos de dosis (significativas, pero no dosis-dependientes).

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis recomendada es de un comprimido recubierto (correspondiendo a 75 mg de tramadol hidrocloreuro y 25 mg de dexketoprofeno). Pueden tomarse dosis adicionales cuando se requieran, con un intervalo mínimo de dosificación de 8 horas. La dosis diaria total recomendada no debe sobrepasar los tres comprimidos recubiertos al día (que corresponde a 225 mg de tramadol hidrocloreuro y 75 mg de dexketoprofeno).

Enantyum Forte está destinado únicamente para uso a corto plazo y el tratamiento debe limitarse estrictamente al periodo sintomático y en cualquier caso a no más de 5 días. Se deberá considerar cambiar a un único analgésico según la intensidad del dolor y la respuesta del paciente.

La aparición de reacciones adversas puede minimizarse si se utilizan el menor número de dosis durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

Pacientes de edad avanzada:

En pacientes de edad avanzada la dosis inicial recomendada es de un comprimido recubierto. Si es necesario, se pueden tomar dosis adicionales con un intervalo mínimo de dosificación de 8 horas y sin exceder la dosis máxima diaria de 2 comprimidos recubiertos (correspondiendo a 150 mg de tramadol hidrocloreuro y 50 mg de dexketoprofeno). La dosis puede incrementarse hasta un máximo de 3 comprimidos recubiertos al día, tal y como se recomienda para la población general, sólo tras haber comprobado una buena tolerabilidad general.

Se dispone de datos limitados en pacientes mayores de 75 años, por lo que Enantyum Forte debe usarse con precaución en estos pacientes.

Insuficiencia hepática:

Los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada deben iniciar el tratamiento con un número reducido de dosis (dosis diaria total de 2 comprimidos recubiertos de Enantyum Forte) y deberán ser controlados cuidadosamente.

No se debe utilizar Enantyum Forte en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal leve se debe reducir la dosis inicial total diaria a 2 comprimidos recubiertos de Enantyum Forte (aclaramiento de creatinina 60 – 89 ml/min).

No se debe utilizar Enantyum Forte en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 59 ml/min).

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Enantyum Forte en niños y adolescentes. No se dispone de datos.

Por ese motivo, no se debe utilizar Enantyum Forte en niños y adolescentes.

Forma de administración

Vía oral.

Enantyum Forte se debe tragar con una cantidad suficiente de líquido (p.ej., un vaso de agua). La administración concomitante con comida retrasa la velocidad de absorción del medicamento, por lo que para un efecto más rápido los comprimidos deben tomarse al menos 30 minutos antes de las comidas.

CONTRAINDICACIONES

Se deben tener en cuenta las contraindicaciones descritas para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes.

No se debe administrar dexketoprofeno en los siguientes casos:

- hipersensibilidad al dexketoprofeno, a cualquier otro AINE o a alguno de los excipientes
- pacientes en los cuales sustancias con acción similar (p. ej., ácido acetilsalicílico, u otros AINE) precipitan ataques de asma, broncoespasmo, rinitis aguda, o causan pólipos nasales, urticaria o edema angioneurótico.
- reacciones fotoalérgicas o fototóxicas conocidas durante el tratamiento con ketoprofeno o fibratos.
- pacientes con úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o con cualquier antecedente de sangrado, ulceración o perforación gastrointestinal.
- pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINE.
- pacientes con dispepsia crónica.
- pacientes con otras hemorragias activas u otros trastornos hemorrágicos.
- pacientes con la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
- pacientes con insuficiencia cardíaca grave.
- pacientes con disfunción renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina <59 ml/min).
- pacientes con disfunción hepática grave (puntuación de Child-Pugh C).
- pacientes con diátesis hemorrágica y otros trastornos de la coagulación.
- pacientes con deshidratación grave (causada por vómitos, diarrea o ingesta insuficiente de líquidos).

No se debe administrar tramadol en los siguientes casos:

- hipersensibilidad a tramadol o a alguno de los excipientes
- en intoxicación aguda por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides o medicamentos psicótropos.
- en pacientes en tratamiento con inhibidores de la MAO, o que los han tomado en los últimos 14 días
- en pacientes con epilepsia que no esté controlada adecuadamente por el tratamiento
- depresión respiratoria grave.

Enantyum Forte está contraindicado durante el embarazo y la lactancia

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Se deben tener en cuenta las advertencias y precauciones descritas para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes.

Dexketoprofeno

Administrar con precaución en pacientes con historia de condiciones alérgicas.

Debe evitarse la administración concomitante de dexketoprofeno con otros AINE incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

Puede reducirse la aparición de efectos indeseables si se utiliza la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible para el control de los síntomas.

Seguridad gastrointestinal

Se han descrito hemorragias gastrointestinales, úlceras o perforaciones, que pueden ser mortales, con todos los AINE en cualquier momento del tratamiento, con o sin síntomas de previo aviso o antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves. Deberá suspenderse el tratamiento con dexketoprofeno cuando ocurra una hemorragia gastrointestinal o úlcera.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor a dosis de AINE elevadas, en pacientes con historia de úlcera, sobre todo con hemorragia o perforación y en pacientes de edad avanzada.

Como en todos los AINE, cualquier historia de esofagitis, gastritis y/o úlcera péptica debe ser revisada para asegurar su total curación antes de iniciar el tratamiento con dexketoprofeno trometamol. En los pacientes con síntomas gastrointestinales o historia de enfermedad gastrointestinal, se debe vigilar la aparición de trastornos gastrointestinales, especialmente hemorragia gastrointestinal.

Los AINE se administrarán con precaución en pacientes con historia de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) ya que puede exacerbarse su enfermedad.

En estos pacientes y en los que requieren el uso concomitante de ácido acetilsalicílico o de otros fármacos que puedan incrementar el riesgo gastrointestinal deberá considerarse la terapia combinada con agentes protectores (p.ej. Misoprostol o inhibidores de la bomba de protones).

Los pacientes con historia de toxicidad gastrointestinal, en especial los pacientes de edad avanzada, deberán comunicar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia gastrointestinal) sobretodo en las etapas iniciales del tratamiento.

Se aconsejará precaución a los pacientes que reciben medicaciones concomitantes que puedan incrementar el riesgo de úlcera o hemorragia, tales como corticosteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o agentes antiagregantes como el ácido acetilsalicílico.

Seguridad renal

Se debe tener precaución en pacientes con alteraciones de la función renal. En estos pacientes, la utilización de AINE puede provocar un deterioro de la función renal, retención de líquidos y edema. También se debe tener precaución en pacientes que reciban diuréticos o en aquellos que puedan desarrollar hipovolemia ya que existe un riesgo aumentado de nefrotoxicidad.

Durante el tratamiento se debe asegurar una ingesta adecuada de líquidos para prevenir deshidratación y un posible aumento de la toxicidad renal asociada.

Como todos los AINE puede elevar los niveles plasmáticos de nitrógeno ureico y de creatinina. Al igual que otros inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas, puede asociarse a efectos indeseables del sistema renal que pueden dar lugar a nefritis glomerular, nefritis intersticial, necrosis papilar renal, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda.

Seguridad hepática

Se debe tener precaución en pacientes con alteraciones de la función hepática. Como otros AINE, puede producir pequeñas elevaciones transitorias de alguno de los parámetros hepáticos, y también incrementos significativos de la aspartato aminotransferasa (AST), también conocida como transaminasa glutámico-oxalacética sérica (SGOT), y de la alanina aminotransferasa (ALT), también conocida como transaminasa glutámico-pirúvica sérica (SGTP). En caso de un incremento relevante de estos parámetros deberá suspenderse el tratamiento.

Seguridad cardiovascular y cerebrovascular

Es necesario controlar y aconsejar apropiadamente a los pacientes con historia de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva de leve a moderada, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE. Debe extremarse la precaución en pacientes con historia de cardiopatía, en particular en pacientes con episodios previos de insuficiencia cardíaca ya que existe un mayor riesgo de desencadenar un fallo cardíaco.

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) se puede asociar con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (p. ej., infarto de miocardio o ictus). No existen datos suficientes para poder excluir dicho riesgo en el caso de dexketoprofeno.

Los pacientes que presenten hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas sólo deberían recibir tratamiento con dexketoprofeno tras considerarlo cuidadosamente. Debería realizarse una valoración similar antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Todos los AINE no selectivos pueden inhibir la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de sangrado por inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Por lo tanto, no se recomienda el uso de dexketoprofeno en pacientes que reciban otras terapias que puedan alterar la hemostasia, tales como warfarina u otros cumarínicos o heparinas.

Reacciones cutáneas

Muy raramente, y asociadas al uso de AINE, se han comunicado reacciones cutáneas graves (algunas de ellas mortales) que incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Parece que los pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir estos acontecimientos al inicio del tratamiento; la aparición del acontecimiento ocurrió en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Se interrumpirá la administración de dexketoprofeno tras la primera aparición de una erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINE, especialmente hemorragia y perforación gastrointestinal, que pueden ser mortales. Estos pacientes deberían iniciar el tratamiento con la dosis más baja posible.

Los pacientes de edad avanzada están más predispuestos a sufrir alteraciones de la función renal, cardiovascular o hepática.

Otra información

Se debe tener especial precaución en pacientes con:

- trastornos congénitos del metabolismo de las porfirinas (p. ej. porfiria aguda intermitente)
- deshidratación
- después de cirugía mayor

Muy raramente se han observado reacciones de hipersensibilidad aguda graves (p. ej., shock anafiláctico). Debe interrumpirse el tratamiento ante los primeros síntomas de reacciones de hipersensibilidad graves tras la toma de dexketoprofeno. Dependiendo de los síntomas, cualquier procedimiento médico necesario debe ser iniciado por profesionales sanitarios especialistas.

Los pacientes con asma, combinado con rinitis crónica, sinusitis crónica, y/o pólipos nasales tienen un mayor riesgo de sufrir alergia al ácido acetilsalicílico y/o a los AINE que el resto de la población. La administración de este medicamento puede provocar ataques de asma o broncoespasmo, particularmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico o a los AINE.

Excepcionalmente, la varicela puede ser el origen de complicaciones de infecciones cutáneas y de tejidos blandos graves. Hasta la fecha, no se ha podido descartar el papel de los AINE en el empeoramiento de estas infecciones. Por ese motivo, es recomendable evitar el uso de dexketoprofeno en caso de varicela.

Se recomienda administrar con precaución dexketoprofeno en pacientes con trastornos hematopoyéticos, lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo.

Como otros AINE, dexketoprofeno puede enmascarar los síntomas de enfermedades infecciosas.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Enantyum Forte en niños y adolescentes no ha sido establecida. Por ese motivo, no se debe utilizar Enantyum Forte en niños y adolescentes.

Tramadol

Tramadol debe administrarse con especial precaución en pacientes con dependencia, con traumatismo craneal, shock, con nivel reducido de consciencia de origen desconocido, trastornos del centro o de la función respiratoria o presión intracraneal elevada.

En pacientes sensibles a opioides, el medicamento debe administrarse con precaución.

Debe administrarse con precaución en pacientes con depresión respiratoria, si se administran simultáneamente fármacos depresores del Sistema Nervioso Central (SNC), o si se excede considerablemente la dosis recomendada, ya que en estas situaciones no puede excluirse la posibilidad que se produzca depresión respiratoria.

Se han notificado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede aumentar si se excede el límite superior de la dosis diaria recomendada (400 mg).

Adicionalmente, tramadol puede incrementar el riesgo de convulsiones en pacientes que estén recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo. En pacientes epilépticos o pacientes susceptibles de sufrir convulsiones solo se debe usar tramadol en circunstancias excepcionales.

Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia así como adicción psíquica y física. En pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, el tratamiento con tramadol sólo se debería llevar a cabo durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

Embarazo

No se han dado casos de embarazo durante el desarrollo clínico de Enantyum Forte. En los estudios clínicos incluidos en esta sección no se ha establecido un perfil de seguridad de Enantyum Forte durante el embarazo. Se deben considerar los datos notificados para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes.

Dexketoprofeno

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar de forma adversa al embarazo y/o al desarrollo embrio-fetal. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformación cardíaca y gastrosquisis después de utilizar inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo. El riesgo absoluto de malformaciones cardiovasculares se incrementó en menos del 1%, hasta aproximadamente el 1,5%. Se cree que el riesgo aumenta en función de la dosis y de la duración de la terapia. En animales, la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas ha mostrado un aumento de pérdidas pre- y post- implantación y de letalidad embrio-fetal. Además, se ha notificado una mayor incidencia de diferentes malformaciones, incluyendo cardiovasculares, en animales a los que se administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandina durante el periodo organogénico. No obstante, los estudios realizados en animales a los que se ha administrado dexketoprofeno no mostraron toxicidad reproductiva.

Durante el tercer trimestre de embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer el feto a:

- toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar)
- disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligohidramnios.

Al final del embarazo, la madre y el recién nacido pueden exponerse a:

- una posible prolongación del tiempo de sangrado y efecto antiagregante, que puede producirse incluso a dosis muy bajas,
- una inhibición de contracciones uterinas, que daría lugar a un retraso o prolongación del parto.

Tramadol

Estudios con tramadol en animales a muy altas dosis revelaron efectos en el desarrollo de los órganos, osificación y mortalidad neonatal. No se observaron efectos teratogénicos. Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No existe una evidencia adecuada sobre la seguridad de tramadol en el embarazo humano.

Tramadol, cuando se administra antes o durante el parto, no afecta la contractibilidad uterina. En el recién nacido puede inducir alteraciones de la frecuencia respiratoria que en general no tienen relevancia clínica. El uso crónico durante el embarazo puede dar lugar a síndrome de abstinencia neonatal.

Considerando lo anterior, Enantyum Forte está contraindicado en el embarazo.

Lactancia

No se han realizado estudios controlados sobre la excreción de Enantyum Forte en leche humana. Se deben considerar los datos notificados para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes.

Dexketoprofeno

Se desconoce si el dexketoprofeno se excreta en la leche materna.

Tramadol

Se encuentran pequeñas cantidades de tramadol y sus metabolitos en la leche materna humana.

Un niño puede ingerir aproximadamente un 0,1% de la dosis administrada a la madre. No se debe ingerir tramadol durante la lactancia.

Considerando lo anterior, Enantyum Forte está contraindicado durante la lactancia.

Fertilidad

Como otros AINE, el uso de dexketoprofeno puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que están intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que están siendo sometidas a un estudio de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento.

Interacciones Medicamentosas

No se han realizado estudios clínicos para evaluar el impacto potencial de las interacciones medicamento-medicamento en el perfil de seguridad de Enantyum Forte. Sin embargo, deben tenerse en cuenta las interacciones notificadas para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes.

Dexketoprofeno

Las siguientes interacciones son aplicables a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en general:

Asociaciones no recomendadas:

- Otros AINE (incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2), incluyendo elevadas dosis de salicilatos (≥ 3 g/día): la administración conjunta de varios AINE puede potenciar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico.
- Anticoagulantes: los AINE pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes, como la warfarina, debido a la elevada unión del dexketoprofeno a proteínas plasmáticas y a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal. Si no pudiera evitarse esta combinación, será necesario un estricto control clínico y la monitorización de los parámetros analíticos.
- Heparinas: existe un riesgo aumentado de hemorragia (debido a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal). Si no pudiera evitarse esta combinación, será necesario un estricto control clínico y la monitorización de los parámetros analíticos.
- Corticosteroides: existe un riesgo aumentado de ulceración gastrointestinal o hemorragia.
- Litio (descrito con varios AINE): los AINE aumentan los niveles del litio en sangre, los cuales pueden alcanzar valores tóxicos (disminución de la excreción renal del litio). Por tanto este parámetro requiere la monitorización durante el inicio, el ajuste y la finalización del tratamiento con dexketoprofeno.
- Metotrexato, administrado a dosis elevadas, de 15 mg/semana o más: los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su aclaramiento renal.
- Hidantoinas (incluyendo fenitoina) y sulfonamidas: los efectos tóxicos de estas sustancias pueden verse incrementados.

Asociaciones que requieren precaución:

- Diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antibióticos aminoglucósidos y antagonistas de los receptores de la angiotensina II: el dexketoprofeno puede reducir el efecto de los diuréticos y de los antihipertensivos. En algunos pacientes con compromiso de la función

renal (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con compromiso de la función renal), la combinación de agentes que inhiben la ciclooxigenasa e IECAs o antagonistas de los receptores de angiotensina II o antibióticos aminoglucósidos puede agravar el deterioro, normalmente reversible, de la función renal. Si se combina dexketoprofeno y un diurético, deberá asegurarse que el paciente esté hidratado de forma adecuada y deberá monitorizarse la función renal al iniciarse el tratamiento de forma periódica. La administración concomitante de dexketoprofeno con diuréticos ahorradores de potasio puede generar hiperpotasemia. Se requiere monitorización de la concentración de potasio en sangre.

- Metotrexato, administrado a dosis bajas, menos de 15 mg/semana: los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su aclaramiento renal. Durante las primeras semanas de la terapia conjunta el recuento hematológico debe ser monitorizado semanalmente. Se incrementará la vigilancia incluso en presencia de función renal levemente alterada, así como en población de edad avanzada.
- Pentoxifilina: aumento del riesgo de hemorragia. Se incrementará la vigilancia clínica y se revisará el tiempo de sangrado con mayor frecuencia.
- Zidovudina: riesgo aumentado de toxicidad hematológica debido a la acción sobre los reticulocitos, dando lugar a anemia severa a la semana del inicio del tratamiento con el AINE. Se debe comprobar el recuento sanguíneo completo y el recuento de reticulocitos una o dos semanas después del inicio del tratamiento con el AINE.
- Sulfonilureas: los AINE pueden aumentar el efecto hipoglicemiante de las sulfonilureas por desplazamiento de los puntos de fijación a proteínas plasmáticas.

Asociaciones a tener en cuenta:

- Beta-bloqueantes: el tratamiento con un AINE puede disminuir su efecto antihipertensivo debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.
- Ciclosporina y tacrolimus: la nefrotoxicidad puede verse aumentada por los AINE debido a los efectos mediados por las prostaglandinas renales. Debe controlarse la función renal durante la terapia conjunta.
- Trombolíticos: aumento del riesgo de hemorragia.
- Antiagregantes plaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal.
- Probenecid: puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dexketoprofeno; esta interacción podría deberse a un mecanismo inhibitorio a nivel de la secreción tubular renal y de la glucuronoconjugación y requiere un ajuste de dosis del dexketoprofeno.
- Glucósidos cardíacos: los AINE pueden aumentar los niveles plasmáticos de los glucósidos cardíacos.
- Mifepristona: debido al riesgo teórico de que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas alteren la eficacia de la mifepristona, los AINE no deberían utilizarse en los 8 – 12 días posteriores a la administración de la mifepristona.
Evidencias científicas limitadas sugieren que la administración concomitante de AINE en el día de administración de prostaglandinas no tiene un efecto perjudicial sobre los efectos de mifepristona o las de las prostaglandinas en la maduración cervical o en la contractilidad uterina y que no reduce la eficacia de la interrupción médica del embarazo.
- Quinolonas antibacterianas: datos en animales indican que altas dosis de quinolonas en combinación con AINE pueden aumentar el riesgo de convulsiones.
- Tenofovir: el uso concomitante con AINE puede aumentar el nitrógeno ureico en plasma y la creatinina. Deberá monitorizarse la función renal para controlar la influencia sinérgica potencial en la función renal.
- Deferasirox: el uso concomitante con AINE puede aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal. Se requiere un estricto control clínico cuando se combina deferasirox con estas sustancias.
- Pemetrexed: la combinación con AINE puede disminuir la eliminación de pemetrexed, por ese motivo se debe tener precaución al administrar altas dosis de AINEs. En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 45 a 79 ml/min), se debe evitar la administración conjunta de pemetrexed con AINE durante 2 días antes y 2 después de la administración de pemetrexed.

Tramadol

Asociaciones no recomendadas:

- Tramadol no debe combinarse con inhibidores de la Monoamino Oxidasa (MAO). Se han observado interacciones que ponen en peligro la vida del paciente y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular cuando se administran inhibidores de la MAO en los 14 días previos a la utilización del opioide petidina.
- Se debe tener precaución durante el tratamiento concomitante con tramadol y derivados cumarínicos (p. ej., warfarina) ya que se han notificado casos de aumento del INR (International Normalized Ratio) con hemorragias mayores y equimosis en algunos pacientes.
- La combinación de agonistas/antagonistas mixtos de receptores opioides (p. ej., bupronorfina, nalbufina, pentazocina) con tramadol, no es aconsejable ya que, teóricamente, el efecto analgésico de un agonista puro puede ser reducido en estas circunstancias.

Asociaciones que requieren precaución:

- Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), de antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y de otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (p. ej., como bupropion, mirtazapina, tetrahydrocannabinol).
- El uso terapéutico concomitante de tramadol con otros medicamentos serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), inhibidores de la MAO, antidepresivos tricíclicos, y mirtazapina, puede causar toxicidad de serotonina. Es probable que ocurra síndrome serotoninérgico cuando se observa uno de los siguientes síntomas: clonus espontáneo, clonus ocular o inducible con agitación o diaforesis, temblor e hiperreflexia, hipertonía y temperatura corporal $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ y clonus ocular inducible. La retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce normalmente una rápida mejora. El tratamiento depende de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

Asociaciones a tener en cuenta:

- La administración concomitante de tramadol con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central o con alcohol puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central.
- Los resultados de los estudios farmacocinéticos han mostrado que no son de esperar interacciones clínicas relevantes con la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático).
- La administración previa o simultánea de carbamazepina (inductor enzimático) puede reducir el efecto analgésico y reducir la duración de la acción.
- En un limitado número de estudios la administración pre o posoperatoria del antiemético antagonista 5-HT₃ ondansetrón, ha incrementado el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor posoperatorio.
- Otros medicamentos conocidos que inhiben el CYP3A4, como ketoconazol y eritromicina, podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de este tipo de interacción.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los efectos conocidos para los componentes de Enantyum Forte de forma independiente, aplican a la combinación fija de los mismos.

Dexketoprofeno

La influencia de Enantyum Forte sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada, debido a la posible aparición de mareos o somnolencia.

Tramadol

Tramadol puede causar efectos como somnolencia y mareos, incluso si se usa de acuerdo a las instrucciones de uso. Por ese motivo, puede perjudicar las reacciones de los conductores y operarios de máquinas.

Esto sucede particularmente en combinación con otras sustancias psicótropas y con alcohol.

REACCIONES ADVERSAS

Los acontecimientos adversos notificados como al menos posiblemente relacionados en los estudios clínicos realizados con Enantyum Forte y las reacciones adversas notificadas en las fichas técnicas de las formulaciones orales de dexketoprofeno y tramadol se relacionan a continuación, clasificados por clases de sistemas de órganos:

Las frecuencias se describen de la siguiente manera:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$ a $<1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ a $<1/100$

Raras: $\geq 1/10.000$ a $<1/1000$

Muy raras: ($< 1/10.000$)

Desconocidas: no es estimable a partir de los datos disponibles

| CLASIFICACIÓN MedDRA POR ÓRGANOS Y SISTEMAS | Reacción adversa | Frecuencia | | |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------|-------------|
| | | Enantyum Forte | Dexketoprofeno | Tramadol |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Trombocitosis | Poco frecuente | | |
| | Neutropenia | - | Muy rara | - |
| | Trombocitopenia | - | Muy rara | - |
| Trastornos del sistema inmunológico | Hipersensibilidad (p.ej., disnea, broncoespasmo, sibilancias, angioedema) | - | Muy rara | Rara |
| | Reacciones anafilácticas, incluyendo shock anafiláctico. | - | Muy rara | Rara |
| | Edema laríngeo | Poco frecuente | Rara | - |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Trastorno del apetito | | | Rara |
| | Disminución del apetito | - | Rara | - |
| | Hipoglucemia | | | Desconocida |
| | Hipopotasemia | Poco frecuente | | |
| Trastornos psiquiátricos | Ansiedad | | Poco frecuente | Rara |
| | Trastornos cognitivos | | | Rara |
| | Estado de confusión | | | Rara |
| | Dependencia | | | Rara |
| | Alucinaciones | | | Rara |
| | Insomnio | | Poco frecuente | |
| | Alteración del ánimo | | | Rara |

| | | | | |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| | Pesadillas | | | Rara |
| | Alteraciones psicóticas | Poco frecuente | | |
| | Alteración del sueño | | | Rara |
| Trastornos del sistema nervioso | Coordinación anormal | | | Rara |
| | Mareos | Frecuente | Poco frecuente | Muy frecuente |
| | Epilepsia | | | Rara |
| | Dolor de cabeza | Poco frecuente | Poco frecuente | Frecuente |
| | Contracciones musculares involuntarias | | | Rara |
| | Parestesias | | Rara | Rara |
| | Trastornos sensoriales | | | Rara |
| | Somnolencia | Poco frecuente | Poco frecuente | Frecuente |
| | Alteración del habla | | | Desconocida |
| | Sincope | | Rara | Rara |
| | Temblor | | | Rara |
| | Trastornos oculares | Visión borrosa | | Muy rara |
| Midriasis | | | | Desconocida |
| Miosis | | | | Rara |
| Edema periorbital | | Poco frecuente | | |
| Trastornos del oído y del laberinto | Tinnitus | | Muy rara | |
| | Vértigo | Poco frecuente | Poco frecuente | |
| Trastornos cardíacos | Bradicardia | | | Rara |
| | Palpitaciones | | Poco frecuente | Poco frecuente |
| | Taquicardia | Poco frecuente | Muy rara | Poco frecuente |
| Trastornos vasculares | Colapso circulatorio | | | Poco frecuente |
| | Sofocos | | Poco frecuente | |
| | Crisis hipertensiva | Poco frecuente | | |
| | Hipotensión | Poco frecuente | Muy rara | |
| | Hipotensión ortostática | | | Poco frecuente |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Bradipnea | | Rara | |
| | Broncoespasmo | | Muy rara | |
| | Disnea | | Muy rara | Rara |
| | Depresión respiratoria | | | Poco frecuente |
| Trastornos gastrointestinales | Malestar abdominal | | | Poco frecuente |
| | Distensión abdominal | Poco frecuente | | Poco frecuente |
| | Dolor abdominal | | Frecuente | |
| | Estreñimiento | Poco frecuente | Poco frecuente | Frecuente |
| | Diarrea | | Frecuente | Poco frecuente |
| | Sequedad de boca | | Poco frecuente | Frecuente |
| | Dispepsia | Poco frecuente | Frecuente | |

| | | | | |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| | Flatulencias | | Poco frecuente | |
| | Gastritis | | Poco frecuente | |
| | Irritación del tracto gastrointestinal | | Poco frecuente | |
| | Náuseas | Frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| | Pancreatitis | | Muy rara | |
| | Úlcera péptica con hemorragia | | Rara | |
| | Úlcera péptica con perforación | | Rara | |
| | Úlcera péptica | | Rara | |
| | Arcadas | | | Poco frecuente |
| | Vómitos | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Trastornos hepatobiliares | Hepatitis | | Rara | |
| | Daño hepatocelular | | Rara | |
| | Aumento de enzima hepática, incluyendo función alterada del riñón y un aumento de la Gamma-glutamilttransferasa | Poco frecuente | Rara | Muy rara |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Acné | | Rara | |
| | Edema facial | Poco frecuente | Muy rara | |
| | Hiperhidrosis | Poco frecuente | Rara | Frecuente |
| | Reacciones de fotosensibilidad | | Muy rara | |
| | Prurito | | Muy rara | Poco frecuente |
| | Rash | | Poco frecuente | Poco frecuente |
| | Síndrome de Stevens Johnson | | Muy rara | |
| | Necrolisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell) | | Muy rara | |
| | Urticaria | Poco frecuente | Rara | Poco frecuente |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Dolor lumbar | | Rara | |
| | Debilidad | | | Rara |
| Trastornos renales y urinarios | Disuria | | | Rara |
| | Hematuria | Poco frecuente | | |
| | Trastornos en la micción | | | Rara |
| | Nefritis | | Muy rara | |
| | Síndrome nefrótico | | Muy rara | |
| | Poliuria | | Rara | |
| | Insuficiencia renal aguda | | Rara | |
| | Retención urinaria | | | Rara |
| Trastornos del aparato reproductor y de la | Alteraciones menstruales | | Rara | |

| | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------|-----------|---------------|
| mama | Alteraciones prostáticas | | Rara | | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Astenia | Poco frecuente | Poco frecuente | | |
| | Escalofríos | Poco frecuente | Poco frecuente | | |
| | Malestar general | Poco frecuente | | | |
| | Sensación anormal | Poco frecuente | | | |
| | Síndrome de abstinencia (agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblor y síntomas gastrointestinales, síntomas: raros; ataques de pánico, ansiedad grave, alucinaciones, parestesias, tinnitus, y síntomas inusuales del SNC-p. ej., confusión, delirio, despersonalización, pérdida del sentido la realidad, paranoia) | | | | Rara/muy rara |
| | Fatiga | | Poco frecuente | Frecuente | |
| | Malestar | | Poco frecuente | | |
| | Edema periférico | | Rara | | |
| | Dolor | | Poco frecuente | | |
| | Exploraciones | Aumento de la presión arterial | Poco frecuente | Rara | Rara |
| Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre | | Poco frecuente | | | |
| Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre | | Poco frecuente | | | |

Dexketoprofeno-tramadol

Las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia en los estudios clínicos fueron vómitos, náuseas y mareo (2,9%, 2,7% y 1,1% de los pacientes, respectivamente).

Dexketoprofeno

Gastrointestinal: Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden aparecer úlceras pépticas, perforaciones o hemorragias gastrointestinales, algunas veces mortales, especialmente en pacientes de edad avanzada. Tras la administración, se han notificado casos de náusea, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melenas, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Con menor frecuencia, también se ha observado gastritis. En asociación con otros AINE se han notificado casos de edema, hipertensión y fallo cardíaco.

Como con todos los AINE, podrían presentarse las siguientes reacciones adversas: meningitis aséptica, la cual podría ocurrir predominantemente en pacientes con lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo; y reacciones hematológicas (púrpura, anemia aplásica y hemolítica y raramente agranulocitosis e hipoplasia medular).

Reacciones ampollosas incluyendo Síndrome de Stevens Johnson y Necrosis Epidérmica Tóxica (muy raros).

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) puede asociarse con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (p. ej. infarto de miocardio o ictus).

Tramadol

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente son náuseas y mareos, ambas ocurren en más del 10% de los pacientes.

Puede aparecer depresión respiratoria si se excede considerablemente la dosis recomendada y si se administra con otras sustancias depresoras del sistema nervioso central. Se han notificado casos de empeoramiento del asma, aunque no se ha establecido ninguna relación causal.

Se han observado convulsiones epileptiformes principalmente tras la administración de altas dosis de tramadol o tras el tratamiento concomitante con medicamentos que reducen el umbral convulsivo o que por sí mismos inducen convulsiones cerebrales.

Pueden presentarse síntomas de reacciones de abstinencia similares a los que ocurren durante la abstinencia a opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblor y síntomas gastrointestinales.

Otros síntomas observados muy raramente tras la interrupción del tratamiento con tramadol son: ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas inusuales del sistema nervioso central (Ej.: confusión, delirio, despersonalización, pérdida del sentido la realidad, paranoia).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Sobredosificación

No se han notificado casos de sobredosis en los estudios clínicos. Se deben considerar los datos notificados para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes.

Síntomas

Dexketoprofeno

No se conoce la sintomatología después de una sobredosis de dexketoprofeno. Se han producido alteraciones gastrointestinales (vómitos, anorexia, dolor abdominal) y neurológicas (somnia, vértigo, desorientación y dolor de cabeza) con medicamentos que contienen dexketoprofeno.

Tramadol

En caso de sobredosis de tramadol, en principio, aparecen los mismos síntomas que con otros analgésicos que actúan a nivel central (opiáceos). En particular, este cuadro incluye miosis, vómito, colapso cardiovascular, perturbación de la conciencia hasta estados comatosos, convulsiones y depresión respiratoria o incluso paro respiratorio.

Tratamiento

Dexketoprofeno

En caso de sobredosis o ingestión accidental, debe iniciarse inmediatamente un tratamiento sintomático en base a la condición clínica del paciente. Si un adulto o un niño hubiesen ingerido más de 5 mg/kg de dexketoprofeno, debería administrarse carbón activo en la primera hora posterior a la ingesta. El dexketoprofeno puede eliminarse mediante diálisis.

Tramadol

Mantener despejadas las vías respiratorias (y evitar la aspiración), mantener la respiración y circulación según el cuadro sintomatológico. El antídoto en caso de depresión respiratoria es la naloxona. En experimentación animal, naloxona no tiene efecto sobre las convulsiones. En estos casos debe administrarse diazepam por vía intravenosa.

En caso de intoxicación oral, se recomienda realizar una descontaminación gastrointestinal con carbón activo dentro de las dos horas posteriores a la ingesta de tramadol.

Mediante hemodiálisis o hemofiltración se eliminan cantidades mínimas de tramadol sérico. Por lo tanto, la hemodiálisis o la hemofiltración no pueden ser el único tratamiento de la intoxicación aguda causada por tramadol.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654 6648/4658-7777

PRESENTACIONES

Enantyum Forte: envases con 2, 4, 10, 15, 20, 50 y 100 comprimidos recubiertos (siendo 50 y 100 exclusivas de uso hospitalario)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

MODO DE CONSERVACION

Mantener fuera del alcance de los niños

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente inferior a 30°C

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

- <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

- o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°:

Directora Técnica: María Eugenia Belgiorno – Farmacéutica

Elaborado por Menarini Von Heyden GmbH, Leipziger Strasse 7 - 13, 01097 Dresden, Alemania.

Importado y distribuido por: NOVA ARGENTIA S.A.

Alvaro Barros 1113, B1838CMC – Luis Guillón – Pcia de Buenos Aires

NOVA ARGENTIA S.A.

Carlos Calvo 2764 4° piso, C1230AAT - CABA

Información a profesionales y usuarios ☐ 5296-9360

www.argentia.com.ar



BELGIORNO Maria Eugenia
CUIL 27182795920



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

ENANTYUM FORTE

TRAMADOL HIDROCLORURO 75 mg /DEXKETOPROFENO 25 mg

INDUSTRIA ALEMANA



Lote:

Vencimiento:



anmat
D'ANGELO Jorgelina
CUIL 27216990663



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



anmat
BELGIORNO Maria Eugenia
CUIL 27182795920

PROYECTO DE ROTULO
ENANTYUM FORTE 75 MG / 25 MG
TRAMADOL HIDROCLORURO/ DEXKETOPROFENO
COMPRESIDOS RECUBIERTOS
VÍA ORAL

Industria Alemana

Contenido: Envases conteniendo 2 comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Fórmula

Cada comprimido recubierto contiene:

75 mg de tramadol hidrocloreuro y 25 mg de dexketoprofeno.

Excipientes: Celulosa microcristalina 179,70 mg; Almidón pregelatinizado 29,20 mg; Croscarmelosa sódica 33,07 mg; Fumarato de estearilo y sodio 1,83 mg; Sílice coloidal anhidra 7,37 mg; Opadry II 85F18422 blanco 7,30 mg.

Posología: ver prospecto interior

Mantener fuera del alcance de los niños

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente inferior a 30°C

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°:

Directora Técnica: María Eugenia Belgiorno – Farmacéutica

Elaborado por Menarini – Von Heyden GmbH, Leipziger Strasse 7 - 13, 01097 Dresden, Alemania.

Importado y distribuido por: NOVA ARGENTIA S.A.

Alvaro Barros 1113, B1838CMC – Luis Guillón – Pcia de Buenos Aires



D'ANGELO Jorgelina
CUIL 27216990663

Fecha de vencimiento:

Nota: Este mismo proyecto de rótulo se utilizará para las presentaciones conteniendo 4, 10, 15, 20, 50 y 100 comprimidos recubiertos (siendo 50 y 100 exclusivas de uso hospitalario)



BELGIORNO Maria Eugenia
CUIL 27182795920

NOVA ARGENTIA S.A.

Carlos Calvo 2764 4° piso, C1230AAT

Información a profesionales y usuarios

www.argentia.com.ar

CABA



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

18 de enero de 2019

DISPOSICIÓN N° 332

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58895

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000237-18-9

| Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica | Troquel |
|-----------------------------------------------------------------------|---------|
| TRAMADOL CLORHIDRATO 75 mg - DEXKETOPROFENO 25 mg COMO DEXKETOPROFENO | 655084 |
| TROMETAMOL 36,9 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO | |



SERRESE Fernando Ezequiel
CUIL 20351122480

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AA1), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 4



Buenos Aires, 11 DE ENERO DE 2019.-

DISPOSICIÓN N° 332

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58895

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: LABORATORIOS MENARINI S.A.

Representante en el país: NOVA ARGENTIA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7372

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ENANTYUM FORTE

Nombre Genérico (IFA/s): TRAMADOL CLORHIDRATO - DEXKETOPROFENO

Concentración: 75 mg - 25 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

TRAMADOL CLORHIDRATO 75 mg - DEXKETOPROFENO 25 mg COMO
DEXKETOPROFENO TROMETAMOL 36,9 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA 179,7 mg NÚCLEO 1
ALMIDON PREGELATINIZADO 29,2 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 33,07 mg NÚCLEO 1
FUMARATO DE ESTEARILO SODICO 1,83 mg NÚCLEO 1
SILICE COLOIDAL ANHIDRA 7,37 mg NÚCLEO 1
OPADRY II 85F18422 BLANCO 7,3 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC CRISTAL/PVDC

Contenido por envase primario: 2, 5, 10 Y 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: 2, 4, 10, 15, 20, 50 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO 50 Y 100 PRESENTACIONES HOSPITALARIAS

Presentaciones: 2, 4, 10, 15, 20, 50 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 30 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C

CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA LUZ

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAJ), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: N02AJ14

Acción terapéutica: Opiode en combinación con analgésico no opioide.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Tratamiento sintomático a corto plazo del dolor agudo, de moderado a intenso, en pacientes adultos cuyo dolor requiera una combinación de Tramadol y Dexketoprofeno.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

| Razón Social | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|----------------------------|--------------------------|-----------|------------------------------------------|
| MENARINI - VON HEYDEN GMBH | LEIPZIGER STRASSE 7 - 13 | DRESDEN | ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA) |

b) Acondicionamiento primario:

| Razón Social | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|----------------------------|--------------------------|-----------|------------------------------------------|
| MENARINI - VON HEYDEN GMBH | LEIPZIGER STRASSE 7 - 13 | DRESDEN | ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA) |

c) Acondicionamiento secundario:

| Razón Social | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|----------------------------|--------------------------|-----------|------------------------------------------|
| MENARINI - VON HEYDEN GMBH | LEIPZIGER STRASSE 7 - 13 | DRESDEN | ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA) |

d) Control de calidad:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



| Razón Social | Número de Disposición autorizante | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|--------------------|-----------------------------------|------------------------|-----------------------------|---------------------|
| NOVA ARGENTIA S.A. | 2730/06 | ALVARO BARROS 1113 | LUIS GUILLON - BUENOS AIRES | REPÚBLICA ARGENTINA |

País de elaboración: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de origen: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de procedencia del producto: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000237-18-9



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

