



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

4298

BUENOS AIRES, 30 JUL 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015758-09-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones DENVER FARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463, los Decretos 9.763/64, 1.890/92 y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Artículo 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

4298

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

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

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

Que la Dirección 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 los Decretos 1490/92 y 425/10.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 4298

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial TRAMADOL DENVER FARMA y nombre/s genérico/s CLORHIDRATO DE TRAMADOL, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por DENVER FARMA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

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

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



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

4298

DISPOSICIÓN N°

CERTIFICADO N° \_\_\_\_\_, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

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

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-015758-09-1

DISPOSICIÓN N°:

4298

DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD  
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°:

4298

Nombre comercial: TRAMADOL DENVER FARMA

Nombre/s genérico/s: CLORHIDRATO DE TRAMADOL

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: MOZART S/N, CENTRO INDUSTRIAL GARÍN, ESCOBAR,  
PROVINCIA DE BUENOS AIRES (DENVER FARMA S.A.)

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: TRAMADOL DENVER FARMA.

Clasificación ATC: N02AX02.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO SINTOMATICO DEL DOLOR DE  
INTENSIDAD MODERADA A SEVERA.

Concentración/es: 50 mg. de TRAMADOL CLORHIDRATO.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

4298

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TRAMADOL CLORHIDRATO 50 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.5 mg, TALCO 2.5 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 60 mg, ALMIDON GLICOLATO SODICO 7.5 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2.5 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 124.8 mg, LACA AMARILLO OCASO 0.2 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC

Presentación: 10, 20, 30, 40, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LAS ULTIMAS DOS DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: 10, 20, 30, 40, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LAS ULTIMAS DOS DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: SOLUCION ORAL.

Nombre Comercial: TRAMADOL DENVER FARMA.

Clasificación ATC: N02AX02.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

4298

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DEL DOLOR DE INTENSIDAD MODERADA A SEVERA.

Concentración/es: 5 gr/100 ml de TRAMADOL CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TRAMADOL CLORHIDRATO 5 gr/100 ml.

Excipientes: SACARINA SODICA 0.2 g, PROPILENGLICOL 20 g, AGUA PURIFICADA C.S.P. 100 ml. CICLAMATO DE SODIO 0.2 g, METILPARABENO SODICO 0.12 g, PROPILPARABENO SODICO 0.02 g, ESENCIA DE CEREZA 0.05 g.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PE BLANCO CON INSERTO GOTERO Y TAPA

Presentación: FRASCOS DE 10, 20 Y 30 ml.

Contenido por unidad de venta: FRASCOS DE 10, 20 Y 30 ml.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30° C

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: TRAMADOL DENVER FARMA.

Clasificación ATC: N02AX02.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

4298

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO SINTOMATICO DEL DOLOR DE INTENSIDAD MODERADA A SEVERA.

Concentración/es: 100 mg / 2 ml de TRAMADOL CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TRAMADOL CLORHIDRATO 100 mg / 2 ml.

Excipientes: ACETATO DE SODIO 1 mg / 2 ml, AGUA PARA INYECTABLE C.S.P. 2 ml.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO DE TIPO I

Presentación: ENVASES CON 3, 5, 6, 10 Y 100 AMPOLLAS, SIENDO ESTA ULTIMA DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 3, 5, 6, 10 Y 100 AMPOLLAS, SIENDO ESTA ULTIMA DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: SOLUCION ORAL (2).

Nombre Comercial: TRAMADOL DENVER FARMA.





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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Clasificación ATC: N02AX02.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO SINTOMATICO DEL DOLOR DE INTENSIDAD MODERADA A SEVERA.

Concentración/es: 10 gr/100 ml de TRAMADOL CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TRAMADOL CLORHIDRATO 10 gr/100 ml.

Excipientes: SACARINA SODICA 0.2 g, PROPILENGLICOL 20 g, AGUA PURIFICADA C.S.P. 100 ml, CICLAMATO DE SODIO 0.2 g, METILPARABENO SODICO 0.12 g, PROPILPARABENO SODICO 0.02 g, ESENCIA DE CEREZA 0.05 g.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PE BLANCO CON INSERTO GOTERO Y TAPA

Presentación: FRASCS DE 10, 20 Y 30 ml.

Contenido por unidad de venta: FRASCS DE 10, 20 Y 30 ml.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPWERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

4298



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


"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO II

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

DISPOSICIÓN ANMAT N°

4298

  
DR. CARLOS...  
INTERVENIENTE  
A.N.M.A.T.

## 8.-Proyecto de Prospecto Interno

### TRAMADOL DENVER FARMA TRAMADOL CLORHIDRATO 50 mg

#### COMPRIMIDOS

Industria Argentina

Venta bajo Receta Archivada

#### .Fórmula:

Cada comprimido contiene:

Tramadol Clorhidrato	50,0 mg
Lactosa monohidrato para compresión directa	124,8 mg
Almidón glicolato de sodio	7,5 mg
Celulosa microcristalina	60,0 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,5 mg
Talco	2,5 mg
Laca amarillo ocaso	0,2 mg
Estearato de magnesio	2,5 mg

.Acción terapéutica: Analgésico de acción central.

.Indicaciones: Tratamiento sintomático del dolor de intensidad moderada a severa.

#### .Características farmacológicas/ propiedades:

##### **Acción Farmacológica:**

El Tramadol Clorhidrato es un analgésico sintético de acción central. Si bien su mecanismo de acción no está completamente dilucidado, a partir de los estudios en animales se pueden aceptar dos mecanismos complementarios: Unión del fármaco y su metabolito M1 a los receptores opioides e inhibición de la recaptación de noradrenalina y de serotonina.

La actividad opioide se debe tanto a la unión del Tramadol, de baja afinidad, como a la del metabolito O-desmetilado M1, de alta afinidad, a los receptores opioides  $\mu$ . En modelos de experimentación animal, M1 es hasta 6 veces más potente que el Tramadol en producir analgesia y 200 veces más potente en la unión a los receptores  $\mu$ .


La analgesia producida por Tramadol es solo parcialmente antagonizada por el antagonista opioide naloxona, en varias pruebas en animales. La contribución relativa a la analgesia en humanos - tanto del Tramadol como de su metabolito- es dependiente de las concentraciones plasmáticas de cada componente.

Se ha observado que -"in vitro"- Tramadol inhibe la recaptación de norepinefrina y de serotonina, tal como ocurre con algunos otros opioides. Estos mecanismos pueden contribuir independientemente al perfil analgésico global del Tramadol.

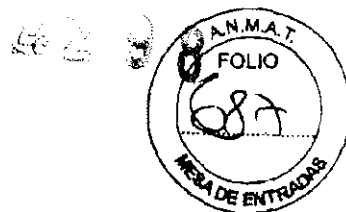
##### **Farmacocinética:**

La actividad analgésica se debe tanto a la acción del Tramadol como a la de su metabolito M1. Tramadol se administra como racemato y ambas formas (+) y (-) así como su metabolito M1, se detectan en la circulación.

Tramadol es bien absorbido por vía oral y presenta una biodisponibilidad entre 70-90 %, administrado en dosis única de 50 mg ó 100 mg.

  
DENVER FARMA S.A.  
Dr Esteban Rossi  
Presidente

  
DENVER FARMA S.A.  
Dra Mabel Rossi  
Co- Director Técnico





El tiempo en que se alcanzan los picos de concentración plasmática es de aproximadamente 1-2 horas, observándose mayor velocidad de absorción para forma oral líquida: con 100 mg per os se obtienen concentraciones mínimas efectivas a los 20 minutos aproximadamente.

Con la administración oral repetida cada 6 horas, el estado de equilibrio en las concentraciones plasmáticas se obtiene rápidamente (dentro de las 48 horas) y la biodisponibilidad aumento, superando el 90 %.

Tiene un volumen de distribución de aproximadamente 2,7 l/kg (2,6 para los hombres y de 2,9 para las mujeres, después de la administración endovenosa de 100 mg) y solamente el 20% se une a proteínas plasmáticas, siendo esta proporción independiente de la concentración hasta 10 mcg/ml. Atraviesa la barrera placentaria y pasa a la leche materna en escasa proporción (0,1% de la dosis administrada a la madre).

Tramadol es extensamente metabolizado por diversas vías metabólicas, incluyendo el CYP2D6 y el CYP3A4, así como mediante conjugación, tanto del Tramadol como de sus metabolitos. El M1 es farmacológicamente activo en los modelos de experimentación animal. Su formación es dependiente del CYP2D6 y -por lo tanto- está sujeto a inducción y activación metabólica, lo cual puede afectar su respuesta terapéutica. Se calcula que existe un 7% de "metabolizadores pobres" del M1. Tramadol y sus metabolitos se excretan primariamente por orina, con una vida media plasmática de 6,3 horas para Tramadol y 7,4 horas para M1. Después de dosis múltiples de 50 y 100 mg de Tramadol, en el estado estable, se ha observado una farmacocinética lineal.

El 30% de la dosis se excreta sin metabolizar, mientras que el 60% lo hace metabolizado. El 10% restante puede seguir cualquiera de las dos vías. No se ha observado evidencia de autoinducción.

#### **.Posología/dosificación - modo de administración:**

La dosis se ajustará según criterio médico al tipo y a la intensidad del dolor, así como a la respuesta clínica de cada paciente, a fin de alcanzar la dosis mínima que proporcione el efecto analgésico deseado. Como posología de orientación se aconseja:

#### ***Adultos y jóvenes mayores de 14 años:***

50 - 100 mg 3 ó 4 veces por día (cada 8 ó 6 horas, respectivamente).

#### ***Dosis de ataque:*** 100 mg.

Esta dosis puede repetirse a los 60 minutos, si no se hubiera logrado el nivel de analgesia requerido.

No superar una dosis máxima diaria de 400 mg, salvo situaciones excepcionales, bajo estricto control médico (p. ej. primeras horas de dolor pos-operatorio muy intenso, dolor de origen neoplásico, etc.).

No debe ser administrado durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la gravedad de la afección es aconsejable un tratamiento prolongado con Tramadol, deberá llevarse a cabo un control cuidadoso y en intervalos breves, con pausas en el tratamiento de ser necesario, para establecer si se requiere proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo.

#### ***Edad avanzada, insuficiencia hepática o renal:***

A partir de los 75 años de edad, en pacientes con clearance de creatinina < 30 ml/min o con insuficiencia hepática, puede disminuir significativamente la velocidad de eliminación del Tramadol. En estos casos deberá considerarse la necesidad de aumentar el intervalo entre dosis y/o administrar dosis inferiores a las habituales.

4298



**.Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad conocida al Tramadol, a los opioides o a algún componente de la formulación. Embarazo y período de lactancia. Intoxicación aguda, por alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central u otros fármacos activos a nivel del SNC. Dependencia de opioides.

No administrar en forma conjunta con alcohol u otros depresores del SNC. Inhibidores de la aminooxidasa (IMAO). No administrar simultáneamente ni dentro de los 14 días de suspendido el tratamiento con IMAO.

Epilepsia no controlada con tratamiento. Insuficiencias respiratoria, renal o hepática graves.

Tramadol no debe ser utilizado como tratamiento del síndrome de abstinencia.

**.Advertencias:**

***Riesgo de convulsiones:***

Se han comunicado casos de convulsiones en pacientes recibiendo Tramadol, en dosis dentro del rango recomendado y el riesgo aumenta con el uso de dosis por encima del rango recomendado.

El uso concomitante de Tramadol aumenta el riesgo de convulsiones en los pacientes que reciben:

-Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

-Antidepresivos tricíclicos y otros compuestos tricíclicos, tales como ciclobenzaprina, prometazina, etc.

-Opioides.

-Inhibidores de la MAO.

-Neurolépticos.

-Otros fármacos que reducen el umbral de convulsiones.

El riesgo de convulsiones puede aumentar en pacientes epilépticos, aquellos con historia de convulsiones, o en pacientes con riesgo reconocido para convulsiones (tales como traumatismo de cráneo, trastornos metabólicos, suspensión de alcohol y otras sustancias psicoactivas, infecciones del sistema nervioso central).

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

***Reacciones anafilácticas:***

Se han comunicado casos de reacciones anafilácticas serias en pacientes recibiendo Tramadol, las que pueden ocurrir con la primera dosis. Otras reacciones comunicadas incluyen: prurito, urticaria, broncoespasmo y angioedema. Los pacientes con historia de reacciones anafilactoideas a la codeína y otros opioides, pueden tener un riesgo aumentado de sufrir estas reacciones.

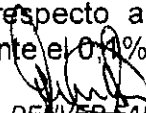
***Uso con depresores del SNC:***

Tramadol debería utilizarse con precaución y en dosis reducidas cuando se lo administra a pacientes que reciben depresores del SNC tales como alcohol, opioides, anestésicos, fenotiazinas, tranquilizantes o hipnóticos.

**.Precauciones:**

El empleo del medicamento durante la gestación (no durante el primer trimestre donde está contraindicado) sólo se hará si una fehaciente evaluación demuestra que el beneficio supera los riesgos de su administración.

Con respecto a su uso durante la lactancia, debe considerarse que aproximadamente el 0.4% de la dosis administrada pasa a la leche materna.

  
DENVER FARMA S.A  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

  
DENVER FARMA S.A  
Dra. Mabel Rossi  
Co-Director Técnico



La administración del medicamento puede comprometer la capacidad de reacción ante situaciones de emergencia (conducción de vehículos, manejo de maquinarias), sobre todo si se asocia con fármacos psicotrópicos o con la ingestión de alcohol.

**Abuso y dependencia:** Puede producir dependencia física y psíquica en el tratamiento del dolor crónico por períodos prolongados pueden requerirse dosis progresivamente mayores para lograr el efecto analgésico deseado. En estos casos, debido a su acción sobre los receptores opioides, especialmente en pacientes predispuestos o con antecedentes de sobreuso de fármacos, no puede descartarse la aparición de dependencia, la cual puede manifestarse principalmente por síntomas ante la supresión brusca del tratamiento. Hay evidencia de que la administración de Tramadol (especialmente cuando es para otros fines, no para calmar el dolor sensible a los opioides) puede reiniciar la dependencia en pacientes previamente dependientes de opioides u otras sustancias psicoactivas. Por tales razones, el médico decidirá en estos casos con cautela la prescripción del fármaco, la duración y forma de supresión del tratamiento, así como eventuales intervalos durante su curso.

**Depresión respiratoria:** Tramadol debe administrarse cautelosamente a pacientes con riesgo de depresión respiratoria. Cuando se administran dosis elevadas de Tramadol conjuntamente con anestésicos, alcohol u otros depresores del SNC, puede producirse depresión respiratoria. La misma deberá ser tratada como una sobredosis (Ver Sobredosificación).

**Aumento de la presión endocraneana y traumatismo de cráneo:** Los cambios pupilares (miosis) producidos por el Tramadol pueden enmascarar la existencia y distorsionar el grado o la evolución de la patología endocraneana. Asimismo deberá tenerse en cuenta la eventualidad de reacciones adversas a nivel del SNC al evaluar la alteración del estado mental de estos pacientes si están en tratamiento con Tramadol.

**Diagnóstico del dolor abdominal:** La administración de Tramadol puede dificultar la evaluación clínica de los cuadros de abdomen agudo.

**Insuficiencia renal:** La disminución de la función renal determina una menor excreción del Tramadol y de su metabolito activo, M1. Se recomiendan ajustes en la posología en los pacientes con clearance de creatinina < 30 ml.

La cantidad de Tramadol y M1 removida después de 4 horas de diálisis, es menor del 7% de la dosis administrada.

**Insuficiencia hepática:** En los pacientes con cirrosis hepática avanzada, se reduce el metabolismo del Tramadol y de M1, lo que determina un aumento en el área bajo la curva para el Tramadol, y una vida media de eliminación más prolongada para el Tramadol y el M1. En pacientes cirróticos se recomienda un ajuste de la posología.

**Edad:** En los pacientes mayores de 75 años de edad, se aconseja un ajuste posológico, teniendo en cuenta que se ha observado una concentración sérica ligeramente mayor (208 versus 162 ng/ml) así como una vida media de eliminación más prolongada (7 versus 6 horas).

Aún no ha sido establecida plenamente la seguridad y eficacia del uso de Tramadol en niños menores de 14 años.

**Interacciones Medicamentosas:**

En caso de administración conjunta con otros fármacos de acción central es posible la aparición de un efecto depresor (cansancio, somnolencia).

El tratamiento conjunto con inhibidores de la CYP2D6 tales como fluoxetina, norfloxacin, amitriptilina y quinidina, puede determinar aumentos en la concentración de Tramadol y disminución en las concentraciones de M1.

DENVER FARMA S.A  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

DENVER FARMA S.A  
Dra. Mabel Rossi  
Co-Director Técnico



Se desconoce la importancia clínica de esta interacción.

La combinación de Tramadol con otros fármacos agonistas/antagonistas de los receptores opioides (p.ej. nalbufina, buprenorfina, petidina) puede disminuir su efectividad.

La administración concomitante de Tramadol con carbamazepina determina un significativo aumento en el metabolismo de Tramadol, presumiblemente por inducción enzimática. Los pacientes que reciben hasta 800 mg de carbamazepina pueden requerir un aumento al doble de las dosis recomendadas de Tramadol.

La isoenzima CYP2D6 metaboliza el Tramadol a M1. La quinidina es un inhibidor de esta enzima, por lo que su uso concomitante con Tramadol determinará aumento en las concentraciones de Tramadol y disminuirán en las de M1.

Estudios de farmacovigilancia han revelado raros casos de toxicidad por digoxina y alteración del efecto de la warfarina.

**Embarazo - Parto:**

Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No se dispone de una evidencia adecuada acerca de la seguridad de su administración durante el embarazo, por lo cual Tramadol no debe ser usado en mujeres embarazadas.

Administrado antes o durante el parto, Tramadol no afecta la contractilidad uterina. En el neonato puede inducir alteraciones de la frecuencia respiratoria que en general no tienen relevancia clínica.

Tramadol debería utilizarse durante el embarazo y/o el parto, sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

**Lactancia:**

Aproximadamente el 0,1 % de la dosis de Tramadol administrada a la madre se excreta por leche materna, por lo que no se recomienda su uso en esta situación. Ante la eventualidad de la administración de una dosis única de Tramadol, normalmente no es necesario interrumpir la lactancia.

**.Reacciones adversas:**

A las dosis recomendadas Tramadol es generalmente bien tolerado.

En asociación con el uso clínico se han observado las siguientes reacciones adversas:

Frecuentes: Mayor del 10 %:

Mareos, vértigo, náuseas, vómitos, constipación, cefaleas, somnolencia o excitación psicomotriz, astenia.

Ocasionales: 1 al 10 %:

*A nivel corporal:* Malestar general, sudoración.

*Cardiovascular:* Vasodilatación.

*Sistema nervioso central:* Ansiedad, confusión, alteraciones en la coordinación, euforia, perturbación del sueño.

*Gastrointestinal:* Dolor abdominal, anorexia, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.

*Musculoesquelético:* Hipertonía.

*Piel:* Rash, prurito.

*Sentidos:* Alteraciones visuales.

*Urogenital:* Síntomas de menopausia, polaquiuria, retención urinaria.

Raras: Menor del 1%:

*A nivel corporal:* Reacción alérgica, anafilaxia, tendencia suicida, pérdida de peso, lesiones accidentales.

DENVER FARMA S.A.  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

DENVER FARMA S.A.  
Dra. Mabel Rossi  
Co-Director Técnico

4298



*Cardiovascular:* Hipotensión ortostática, taquicardia, síncope.

*Sistema Nervioso Central:* Alteración de la marcha, amnesia, disfunción cognitiva, depresión, dificultad de concentración, alucinaciones, convulsiones, parestesias, temblor.

*Respiratorios:* Disnea.

*Piel:* Síndrome de Stevens-Johnson, urticaria, vesículas.

*Sentidos:* Disgeusia.

*Urogenitales:* Disuria, trastornos menstruales.

*Otras experiencias adversas:*

Infrecuentemente, se han referido una serie de eventos adversos de dudosa relación con el fármaco. Los mismos incluyeron:

*Cardiovascular:* ECG anormal, hipertensión, hipotensión, isquemia de miocardio, palpitaciones.

*Sistema Nervioso Central:* Migraña, trastornos en el habla.

*Gastrointestinales:* Sangrado gastrointestinal, hepatitis, estomatitis.

*Anormalidades de laboratorio:* Aumento en la creatinina, enzimas hepáticas elevadas, disminución de la hemoglobina, proteinuria.

*Sentidos:* Cataratas, sordera, tinnitus.

*Piel:* Prurito.

**.Sobredosificación:**

Se han comunicado casos de sobredosificación con Tramadol.

Las consecuencias potencialmente serias de la sobredosificación son la depresión respiratoria y las convulsiones.

En la atención primaria debería tratarse de mantener una adecuada ventilación. El uso de la naloxona puede revertir algunos -pero no todos- los síntomas de la sobredosificación con Tramadol; carece de efecto sobre las convulsiones, las cuales pueden ser tratadas con diazepam endovenoso. La hemodiálisis no parece ser de gran ayuda dado que solamente puede remover, en un período de 4 horas, el 7% de la dosis total administrada.

**.Antagonismos y Antidotismos:**

El efecto del Tramadol es antagonizado parcialmente por la naloxona.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, por ejemplo:

\*Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247

\*Hospital Dr. Alejandro Posadas: Tel. (011) 4654-6648/4658-7777.

\*Hospital de Niños Dr. Pedro Elizalde: Tel. (011) 4300-2115.

**.Presentaciones:** Envases con 10, 20, 30, 40 y 60 comprimidos.

Envase Hospitalario con 500 y 1.000 comprimidos.

**.Condiciones de conservación y almacenamiento:**


Conservar al abrigo del calor (no mayor de 30 °C).

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS".

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°.....

  
DENVER FARMA S.A  
Dr Esteban Rossi  
Presidente

  
DENVER FARMA S.A  
Dra Mabel Rossi  
Co- Director Técnico





70266

**DENVER FARMA S. A.**

Natalio Querido 2285 ( 1605 ) Munro. Bs As.

Elaborado en su Planta de Manufactura, Centro Industrial Garin

Director Técnico: José Luis Tombazzi.- Farmacéutico.

DENVER FARMA S.A  
Dr Esteban Rossi  
Presidente

DENVER FARMA S.A  
~~Dra Isabel Rossi~~  
Co- Director Técnico

8.-Proyecto de Prospecto Interno

4298



TRAMADOL DENVER FARMA  
TRAMADOL CLORHIDRATO

GOTAS

Industria Argentina

Venta bajo Receta Archivada

**.Fórmula:**

Cada 100 ml de TRAMADOL DENVER FARMA al 5 % contiene:

Tramadol Clorhidrato	5,00 g
Propilenglicol	20,00 g
Metilparabeno sódico	0,12 g
Propilparabeno sódico	0,02 g
Sacarina sódica	0,20 g
Ciclamato de sodio	0,20 g
Esencia de cereza	0,05 g
Agua purificada c.s.p	100,00 ml

**1 ml = 20 gotas**

**.Acción terapéutica:** Analgésico de acción central.

**.Indicaciones:** Tratamiento sintomático del dolor de intensidad moderada a severa.

**.Características farmacológicas/ propiedades:**

***Acción Farmacológica:***

El Tramadol Clorhidrato es un analgésico sintético de acción central. Si bien su mecanismo de acción no está completamente dilucidado, a partir de los estudios en animales se pueden aceptar dos mecanismos complementarios: Unión del fármaco y su metabolito M1 a los receptores opioides e inhibición de la recaptación de noradrenalina y de serotonina.

La actividad opioide se debe tanto a la unión del Tramadol, de baja afinidad, como a la del metabolito O-desmetilado M1, de alta afinidad, a los receptores opioides mu. En modelos de experimentación animal, M1 es hasta 6 veces más potente que el Tramadol en producir analgesia y 200 veces más potente en la unión a los receptores mu.

La analgesia producida por Tramadol es solo parcialmente antagonizada por el antagonista opioide naloxona, en varias pruebas en animales. La contribución relativa a la analgesia en humanos - tanto del Tramadol como de su metabolito- es dependiente de las concentraciones plasmáticas de cada componente.

Se ha observado que -"in vitro"- Tramadol inhibe la recaptación de norepinefrina y de serotonina, tal como ocurre con algunos otros opioides. Estos mecanismos pueden contribuir independientemente al perfil analgésico global del Tramadol.

***Farmacocinética:***

La actividad analgésica se debe tanto a la acción del Tramadol como a la de su metabolito M1. Tramadol se administra como racemato y ambas formas (+) y (-) así como su metabolito M1, se detectan en la circulación.

Tramadol es bien absorbido por vía oral y presenta una biodisponibilidad entre 70-90 %, administrado en dosis única de 50 mg ó 100 mg.

DENVER FARMA S.A  
Dr Esteban Rossi  
Presidente

DENVER FARMA S.A  
~~Dr. Esteban Rossi~~  
Co- Director Técnico



El tiempo en que se alcanzan los picos de concentración plasmática es de aproximadamente 1-2 horas, observándose mayor velocidad de absorción para a forma oral líquida: con 100 mg *per os* se obtienen concentraciones mínimas efectivas a los 20 minutos aproximadamente.

Con la administración oral repetida cada 6 horas, el estado de equilibrio en las concentraciones plasmáticas se obtiene rápidamente (dentro de las 48 horas) y la biodisponibilidad aumento, superando el 90 %.

Tiene un volumen de distribución de aproximadamente 2,7 l/kg (2,6 para los hombres y de 2,9 para las mujeres, después de la administración endovenosa de 100 mg) y solamente el 20% se une a proteínas plasmáticas, siendo esta proporción independiente de la concentración hasta 10 mcg/ml. Atraviesa la barrera placentaria y pasa a la leche materna en escasa proporción (0,1% de la dosis administrada a la madre).

Tramadol es extensamente metabolizado por diversas vías metabólicas, incluyendo el CYP2D6 y el CYP3A4, así como mediante conjugación, tanto del Tramadol como de sus metabolitos. El M1 es farmacológicamente activo en los modelos de experimentación animal. Su formación es dependiente del CYP2D6 y -por lo tanto- está sujeto a inducción y activación metabólica, lo cual puede afectar su respuesta terapéutica. Se calcula que existe un 7% de "metabolizadores pobres" del M1. Tramadol y sus metabolitos se excretan primariamente por orina, con una vida media plasmática de 6,3 horas para Tramadol y 7,4 horas para M1. Después de dosis múltiples de 50 y 100 mg de Tramadol, en el estado estable, se ha observado una farmacocinética lineal.

El 30% de la dosis se excreta sin metabolizar, mientras que el 60% lo hace metabolizado. El 10% restante puede seguir cualquiera de las dos vías. No se ha observado evidencia de autoinducción.

#### **.Posología/dosificación - modo de administración:**

La dosis se ajustará según criterio médico al tipo y a la intensidad del dolor, así como a la respuesta clínica de cada paciente, a fin de alcanzar la dosis mínima que proporcione el efecto analgésico deseado. Como posología de orientación se aconseja:

**Adultos y jóvenes mayores de 14 años: 20- 40 gotas**  
50 - 100 mg 3 ó 4 veces por día (cada 8 ó 6 horas, respectivamente).

**Dosis de ataque:** 40 gotas (100 mg).

Esta dosis puede repetirse a los 60 minutos, si no se hubiera logrado el nivel de analgesia requerido.

No superar una dosis máxima diaria de 400 mg, salvo situaciones excepcionales, bajo estricto control médico (p. ej. primeras horas de dolor pos-operatorio muy intenso, dolor de origen neoplásico, etc.).

No debe ser administrado durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la gravedad de la afección es aconsejable un tratamiento prolongado con Tramadol, deberá llevarse a cabo un control cuidadoso y en intervalos breves, con pausas en el tratamiento de ser necesario, para establecer si se requiere proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo.

#### ***Edad avanzada, insuficiencia hepática o renal:***

A partir de los 75 años de edad, en pacientes con clearance de creatinina < 30 ml/min o con insuficiencia hepática, puede disminuir significativamente la velocidad de eliminación del Tramadol. En estos casos deberá considerarse la necesidad de aumentar el intervalo entre dosis y/o administrar dosis inferiores a las habituales.

DENVER FARMA S.A.  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

DENVER FARMA S.A.  
Dra. Mabel Rossi  
Co-Director Técnico

4298



**.Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad conocida al Tramadol, a los opioides o a algún componente de la formulación. Primer trimestre del embarazo y periodo de lactancia. Intoxicación aguda, por alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central u otros fármacos activos a nivel del SNC. Dependencia de opioides.

No administrar en forma conjunta con alcohol u otros depresores del SNC. Inhibidores de la aminooxidasa (IMAO). No administrar simultáneamente ni dentro de los 14 días de suspendido el tratamiento con IMAO.

Epilepsia no controlada con tratamiento. Insuficiencias respiratoria, renal o hepática graves.

Tramadol no debe ser utilizado como tratamiento del síndrome de abstinencia.

**.Advertencias:**

***Riesgo de convulsiones:***

Se han comunicado casos de convulsiones en pacientes recibiendo Tramadol, en dosis dentro del rango recomendado y el riesgo aumenta con el uso de dosis por encima del rango recomendado.

El uso concomitante de Tramadol aumenta el riesgo de convulsiones en los pacientes que reciben:

-Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

-Antidepresivos tricíclicos y otros compuestos tricíclicos, tales como ciclobenzaprina, prometazina, etc.

-Opioides.

-Inhibidores de la MAO

-Neurolépticos.

-Otros fármacos que reducen el umbral de convulsiones.

El riesgo de convulsiones puede aumentar en pacientes epilépticos, aquellos con historia de convulsiones, o en pacientes con riesgo reconocido para convulsiones (tales como traumatismo de cráneo, trastornos metabólicos, suspensión de alcohol y otras sustancias psicoactivas, infecciones del sistema nervioso central).

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

***Reacciones anafilácticas:***

Se han comunicado casos de reacciones anafilácticas serias en pacientes recibiendo Tramadol, las que pueden ocurrir con la primera dosis. Otras reacciones comunicadas incluyen: prurito, urticaria, broncoespasmo y angioedema. Los pacientes con historia de reacciones anafilactoideas a la codeína y otros opioides, pueden tener un riesgo aumentado de sufrir estas reacciones.

***Uso con depresores del SNC:***

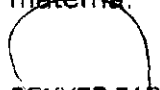
Tramadol debería utilizarse con precaución y en dosis reducidas cuando se lo administra a pacientes que reciben depresores del SNC tales como alcohol, opioides, anestésicos, fenotiazinas, tranquilizantes o hipnóticos.

**.Precauciones:**

El empleo del medicamento durante la gestación (no durante el primer trimestre donde está contraindicado) sólo se hará si una fehaciente evaluación demuestra que el beneficio supera los riesgos de su administración.

Con respecto a su uso durante la lactancia, debe considerarse que aproximadamente el 0.1% de la dosis administrada pasa a la leche materna.

  
DENVER FARMA S.A  
Dr Esteban Rossi  
Presidente

  
DENVER FARMA S.A  
Dra. Mabel Rossi  
Co-Director Técnico



La administración del medicamento puede comprometer la capacidad de reacción ante situaciones de emergencia (conducción de vehículos, manejo de maquinaria) sobre todo si se asocia con fármacos psicotrópicos o con la ingestión de alcohol.

**Abuso y dependencia:** Puede producir dependencia física y psíquica en el tratamiento del dolor crónico por períodos prolongados pueden requerirse dosis progresivamente mayores para lograr el efecto analgésico deseado. En estos casos, debido a su acción sobre los receptores opioides, especialmente en pacientes predispuestos o con antecedentes de sobreuso de fármacos, no puede descartarse la aparición de dependencia, la cual puede manifestarse principalmente por síntomas ante la supresión brusca del tratamiento. Hay evidencia de que la administración de Tramadol (especialmente cuando es para otros fines, no para calmar el dolor sensible a los opioides) puede reiniciar la dependencia en pacientes previamente dependientes de opioides u otras sustancias psicoactivas. Por tales razones, el médico decidirá en estos casos con cautela la prescripción del fármaco, la duración y forma de supresión del tratamiento, así como eventuales intervalos durante su curso.

**Depresión respiratoria:** Tramadol debe administrarse cautelosamente a pacientes con riesgo de depresión respiratoria. Cuando se administran dosis elevadas de Tramadol conjuntamente con anestésicos, alcohol u otros depresores del SNC, puede producirse depresión respiratoria. La misma deberá ser tratada como una sobredosis (Ver Sobredosificación).

**Aumento de la presión endocraneana y traumatismo de cráneo:** Los cambios pupilares (miosis) producidos por el Tramadol pueden enmascarar la existencia y distorsionar el grado o la evolución de la patología endocraneana. Asimismo deberá tenerse en cuenta la eventualidad de reacciones adversas a nivel del SNC al evaluar la alteración del estado mental de estos pacientes si están en tratamiento con Tramadol.

**Diagnóstico del dolor abdominal:** La administración de Tramadol puede dificultar la evaluación clínica de los cuadros de abdomen agudo.

**Insuficiencia renal:** La disminución de la función renal determina una menor excreción del Tramadol y de su metabolito activo, M1. Se recomiendan ajustes en la posología en los pacientes con clearance de creatinina < 30 ml.

La cantidad de Tramadol y M1 removida después de 4 horas de diálisis, es menor del 7% de la dosis administrada.

**Insuficiencia hepática:** En los pacientes con cirrosis hepática avanzada, se reduce el metabolismo del Tramadol y de M1, lo que determina un aumento en el área bajo la curva para el Tramadol, y una vida media de eliminación más prolongada para el Tramadol y el M1. En pacientes cirróticos se recomienda un ajuste de la posología.

**Edad:** En los pacientes mayores de 75 años de edad, se aconseja un ajuste posológico, teniendo en cuenta que se ha observado una concentración sérica ligeramente mayor (208 versus 162 ng/ml) así como una vida media de eliminación más prolongada (7 versus 6 horas).

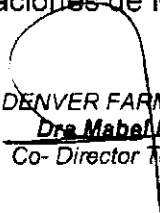
Aún no ha sido establecida plenamente la seguridad y eficacia del uso de Tramadol en niños menores de 14 años.

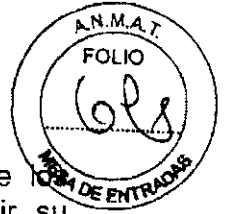
**Interacciones Medicamentosas:**

En caso de administración conjunta con otros fármacos de acción central es posible la aparición de un efecto depresor (cansancio, somnolencia).

El tratamiento conjunto con inhibidores de la CYP2D6 tales como fluoxetina, norfloxacin, amitriptilina y quinidina, puede determinar aumentos en la concentración de Tramadol y disminución en las concentraciones de M1.

  
DENVER FARMA S.A  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

  
DENVER FARMA S.A  
Dra. Mabel Rossi  
Co-Director Técnico



Se desconoce la importancia clínica de esta interacción.

La combinación de Tramadol con otros fármacos agonistas/antagonistas de receptores opioides (p.ej. nalbufina, buprenorfina, petidina) puede disminuir su efectividad.

La administración concomitante de Tramadol con carbamazepina determina un significativo aumento en el metabolismo de Tramadol, presumiblemente por inducción enzimática. Los pacientes que reciben hasta 800 mg de carbamazepina pueden requerir un aumento al doble de las dosis recomendadas de Tramadol.

La isoenzima CYP2D6 metaboliza el Tramadol a M1. La quinidina es un inhibidor de esta enzima, por lo que su uso concomitante con Tramadol determinará aumento en las concentraciones de Tramadol y disminuirán en las de M1.

Estudios de farmacovigilancia han revelado raros casos de toxicidad por digoxina y alteración del efecto de la warfarina.

**Embarazo - Parto:**

Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No se dispone de una evidencia adecuada acerca de la seguridad de su administración durante el embarazo, por lo cual Tramadol no debería ser usado en mujeres embarazadas.

Administrado antes o durante el parto, Tramadol no afecta la contractilidad uterina. En el neonato puede inducir alteraciones de la frecuencia respiratoria que en general no tienen relevancia clínica.

Tramadol debería utilizarse durante el embarazo y/o el parto, sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

**Lactancia:**

Aproximadamente el 0,1 % de la dosis de Tramadol administrada a la madre se excreta por leche materna, por lo que no se recomienda su uso en esta situación. Ante la eventualidad de la administración de una dosis única de Tramadol, normalmente no es necesario interrumpir la lactancia.

**.Reacciones adversas:**

A las dosis recomendadas Tramadol es generalmente bien tolerado.

En asociación con el uso clínico se han observado las siguientes reacciones adversas:

Frecuentes: Mayor del 10 %:

Mareos, vértigo, náuseas, vómitos, constipación, cefaleas, somnolencia o excitación psicomotriz, astenia.

Ocasionales: 1 al 10 %:

*A nivel corporal:* Malestar general, sudoración.

*Cardiovascular:* Vasodilatación.

*Sistema nervioso central:* Ansiedad, confusión, alteraciones en la coordinación, euforia, perturbación del sueño.

*Gastrointestinal:* Dolor abdominal, anorexia, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.

*Musculoesquelético:* Hipertonía.

*Piel:* Rash, prurito.

*Sentidos:* Alteraciones visuales.

*Urogenital:* Síntomas de menopausia, polaquiuria, retención urinaria.

Raras: Menor del 1%:

*A nivel corporal:* Reacción alérgica, anafilaxia, tendencia suicida, pérdida de peso, lesiones accidentales.

*Cardiovascular:* Hipotensión ortostática, taquicardia, síncope.

DENVER FARMA S.A  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

DENVER FARMA S.A  
Dra. Mabel Rossi  
Co-Director Técnico



*Sistema Nervioso Central:* Alteración de la marcha, amnesia, disfunción cognitiva, depresión, dificultad de concentración, alucinaciones, convulsiones, parestesias, temblor.

*Respiratorios:* Disnea.

*Piel:* Síndrome de Stevens-Johnson, urticaria, vesículas.

*Sentidos:* Disgeusia.

*Urogenitales:* Disuria, trastornos menstruales.

*Otras experiencias adversas:*

Infrecuentemente, se han referido una serie de eventos adversos de dudosa relación con el fármaco. Los mismos incluyeron:

*Cardiovascular:* ECG anormal, hipertensión, hipotensión, isquemia de miocardio, palpitaciones.

*Sistema Nervioso Central:* Migraña, trastornos en el habla.

*Gastrointestinales:* Sangrado gastrointestinal, hepatitis, estomatitis.

*Anormalidades de laboratorio:* Aumento en la creatinina, enzimas hepáticas elevadas, disminución de la hemoglobina, proteinuria.

*Sentidos:* Cataratas, sordera, tinnitus.

*Piel:* Prurito.

**.Sobredosificación:**

Se han comunicado casos de sobredosificación con Tramadol.

Las consecuencias potencialmente serias de la sobredosificación son la depresión respiratoria y las convulsiones.

En la atención primaria debería tratarse de mantener una adecuada ventilación. El uso de la naloxona puede revertir algunos -pero no todos- los síntomas de la sobredosificación con Tramadol; carece de efecto sobre las convulsiones, las cuales pueden ser tratadas con diazepam endovenoso. La hemodiálisis no parece ser de gran ayuda dado que solamente puede remover, en un período de 4 horas, el 7% de la dosis total administrada.

**.Antagonismos y Antidotismos:**

El efecto del Tramadol es antagonizado parcialmente por la naloxona.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, por ejemplo:

\*Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247

\*Hospital Dr. Alejandro Posadas: Tel. (011) 4654-6648/4658-7777.

\*Hospital de Niños Dr. Pedro Elizalde: Tel. (011) 4300-2115.

**.Presentaciones:** Envases con 10 ml, 20 ml y 30 ml.

**.Condiciones de conservación y almacenamiento:**

Conservar al abrigo del calor (no mayor de 30 °C).

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS".

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°.....

**DENVER FARMA S. A.**

Natalio Querido 2285 ( 1605 ) Munro. Bs As.

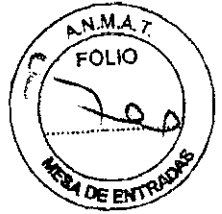
Elaborado en su Planta de Manufactura, Centro Industrial Garin

Director Técnico: José Luis Tombazzi.- Farmacéutico.

DENVER FARMA S.A.  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

DENVER FARMA S.A.  
Dra. Mabel Rossi  
Co-Director Técnico

429



## 8.-Proyecto de Prospecto Interno

### TRAMADOL DENVER FARMA TRAMADOL CLORHIDRATO

GOTAS

Industria Argentina

Venta bajo Receta Archivada

#### .Fórmula:

Cada 100 ml de TRAMADOL DENVER FARMA al 10 % contiene:

Tramadol Clorhidrato	10,00 g
Propilenglicol	20,00 g
Metilparabeno sódico	0,12 g
Propilparabeno sódico	0,02 g
Sacarina sódica	0,20 g
Ciclamato de sodio	0,20 g
Esencia de cereza	0,05 g
Agua purificada c.s.p	100,00 ml

**1 ml = 28 gotas**

.Acción terapéutica: Analgésico de acción central.

.Indicaciones: Tratamiento sintomático del dolor de intensidad moderada a severa.

#### .Características farmacológicas/ propiedades:

##### ***Acción Farmacológica:***

El Tramadol Clorhidrato es un analgésico sintético de acción central. Si bien su mecanismo de acción no está completamente dilucidado, a partir de los estudios en animales se pueden aceptar dos mecanismos complementarios: Unión del fármaco y su metabolito M1 a los receptores opioides e inhibición de la recaptación de noradrenalina y de serotonina.

La actividad opioide se debe tanto a la unión del Tramadol, de baja afinidad, como a la del metabolito O-desmetilado M1, de alta afinidad, a los receptores opioides  $\mu$ . En modelos de experimentación animal, M1 es hasta 6 veces más potente que el Tramadol en producir analgesia y 200 veces más potente en la unión a los receptores  $\mu$ .


La analgesia producida por Tramadol es solo parcialmente antagonizada por el antagonista opioide naloxona, en varias pruebas en animales. La contribución relativa a la analgesia en humanos - tanto del Tramadol como de su metabolito- es dependiente de las concentraciones plasmáticas de cada componente.

Se ha observado que -"in vitro"- Tramadol inhibe la recaptación de norepinefrina y de serotonina, tal como ocurre con algunos otros opioides. Estos mecanismos pueden contribuir independientemente al perfil analgésico global del Tramadol.

##### ***Farmacocinética:***

La actividad analgésica se debe tanto a la acción del Tramadol como a la de su metabolito M1. Tramadol se administra como racemato y ambas formas (+) y (-) así como su metabolito M1, se detectan en la circulación.

Tramadol es bien absorbido por vía oral y presenta una biodisponibilidad entre 70-90 %, administrado en dosis única de 50 mg ó 100 mg.

  
DENVER FARMA S.A  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

  
DENVER FARMA S.A  
Dra. Mahel Rossi  
Co-Director Técnico





El tiempo en que se alcanzan los picos de concentración plasmática es de aproximadamente 1-2 horas, observándose mayor velocidad de absorción para forma oral líquida: con 100 mg *per os* se obtienen concentraciones mínimas efectivas a los 20 minutos aproximadamente.

Con la administración oral repetida cada 6 horas, el estado de equilibrio en las concentraciones plasmáticas se obtiene rápidamente (dentro de las 48 horas) y la biodisponibilidad aumento, superando el 90 %.

Tiene un volumen de distribución de aproximadamente 2,7 l/kg (2,6 para los hombres y de 2,9 para las mujeres, después de la administración endovenosa de 100 mg) y solamente el 20% se une a proteínas plasmáticas, siendo esta proporción independiente de la concentración hasta 10 mcg/ml. Atraviesa la barrera placentaria y pasa a la leche materna en escasa proporción (0,1% de la dosis administrada a la madre).

Tramadol es extensamente metabolizado por diversas vías metabólicas, incluyendo el CYP2D6 y el CYP3A4, así como mediante conjugación, tanto del Tramadol como de sus metabolitos. El M1 es farmacológicamente activo en los modelos de experimentación animal. Su formación es dependiente del CYP2D6 y -por lo tanto- está sujeto a inducción y activación metabólica, lo cual puede afectar su respuesta terapéutica. Se calcula que existe un 7% de "metabolizadores pobres" del M1. Tramadol y sus metabolitos se excretan primariamente por orina, con una vida media plasmática de 6,3 horas para Tramadol y 7,4 horas para M1. Después de dosis múltiples de 50 y 100 mg de Tramadol, en el estado estable, se ha observado una farmacocinética lineal.

El 30% de la dosis se excreta sin metabolizar, mientras que el 60% lo hace metabolizado. El 10% restante puede seguir cualquiera de las dos vías. No se ha observado evidencia de autoinducción.

**Posología/dosificación - modo de administración:**

La dosis se ajustará según criterio médico al tipo y a la intensidad del dolor, así como a la respuesta clínica de cada paciente, a fin de alcanzar la dosis mínima que proporcione el efecto analgésico deseado. Como posología de orientación se aconseja:


**Adultos y jóvenes mayores de 14 años: 14- 28 gotas  
50 - 100 mg 3 ó 4 veces por día (cada 8 ó 6 horas, respectivamente).**


**Dosis de ataque:** 28 gotas (100 mg).

Esta dosis puede repetirse a los 60 minutos, si no se hubiera logrado el nivel de analgesia requerido.

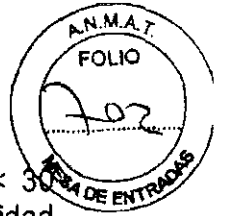
No superar una dosis máxima diaria de 112 gotas (400 mg), salvo situaciones excepcionales, bajo estricto control médico (p. ej. primeras horas de dolor postoperatorio muy intenso, dolor de origen neoplásico, etc.).

No debe ser administrado durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la gravedad de la afección es aconsejable un tratamiento prolongado con Tramadol, deberá llevarse a cabo un control cuidadoso y en intervalos breves, con pausas en el tratamiento de ser necesario, para establecer si se requiere proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo.

  
DENVER FARMA S.A  
Dr Esteban Rossi  
Presidente

  
DENVER FARMA S.A  
Dra Mabel Rossi  
Co-Director Técnico

4298



**Edad avanzada, insuficiencia hepática o renal:**

A partir de los 75 años de edad, en pacientes con clearance de creatinina < 30 ml/min o con insuficiencia hepática, puede disminuir significativamente la velocidad de eliminación del Tramadol. En estos casos deberá considerarse la necesidad de aumentar el intervalo entre dosis y/o administrar dosis inferiores a las habituales.

**.Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad conocida al Tramadol, a los opioides o a algún componente de la formulación. Primer trimestre del embarazo y período de lactancia. Intoxicación aguda, por alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central u otros fármacos activos a nivel del SNC. Dependencia de opioides.

No administrar en forma conjunta con alcohol u otros depresores del SNC. Inhibidores de la aminooxidasa (IMAO). No administrar simultáneamente ni dentro de los 14 días de suspendido el tratamiento con IMAO.

Epilepsia no controlada con tratamiento. Insuficiencias respiratoria, renal o hepática graves.

Tramadol no debe ser utilizado como tratamiento del síndrome de abstinencia.

**.Advertencias:**

**Riesgo de convulsiones:**

Se han comunicado casos de convulsiones en pacientes recibiendo Tramadol, en dosis dentro del rango recomendado y el riesgo aumenta con el uso de dosis por encima del rango recomendado.

El uso concomitante de Tramadol aumenta el riesgo de convulsiones en los pacientes que reciben:

- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.
- Antidepresivos tricíclicos y otros compuestos tricíclicos, tales como ciclobenzaprina, prometazina, etc.
- Opioides.
- Inhibidores de la MAO
- Neurolépticos.
- Otros fármacos que reducen el umbral de convulsiones.

El riesgo de convulsiones puede aumentar en pacientes epilépticos, aquellos con historia de convulsiones, o en pacientes con riesgo reconocido para convulsiones (tales como traumatismo de cráneo, trastornos metabólicos, suspensión de alcohol y otras sustancias psicoactivas, infecciones del sistema nervioso central).

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

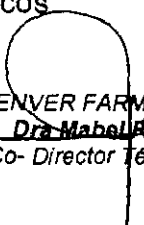
**Reacciones anafilácticas:**

Se han comunicado casos de reacciones anafilácticas serias en pacientes recibiendo Tramadol, las que pueden ocurrir con la primera dosis. Otras reacciones comunicadas incluyen: prurito, urticaria, broncoespasmo y angioedema. Los pacientes con historia de reacciones anafilactoideas a la codeína y otros opioides, pueden tener un riesgo aumentado de sufrir estas reacciones.

**Uso con depresores del SNC:**

Tramadol debería utilizarse con precaución y en dosis reducidas cuando se lo administra a pacientes que reciben depresores del SNC tales como alcohol, opioides, anestésicos, fenotiazinas, tranquilizantes o hipnóticos.

  
DENVER FARMA S.A  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

  
DENVER FARMA S.A  
Dra. Mabel Rossi  
Co-Director Técnico



**Precauciones:**

El empleo del medicamento durante la gestación (no durante el primer trimestre donde está contraindicado) sólo se hará si una fehaciente evaluación demuestra que el beneficio supera los riesgos de su administración.

Con respecto a su uso durante la lactancia, debe considerarse que aproximadamente el 0,1% de la dosis administrada pasa a la leche materna.

La administración del medicamento puede comprometer la capacidad de reacción ante situaciones de emergencia (conducción de vehículos, manejo de maquinarias), sobre todo si se asocia con fármacos psicotrópicos o con la ingestión de alcohol.

**Abuso y dependencia:** Puede producir dependencia física y psíquica en el tratamiento del dolor crónico por períodos prolongados pueden requerirse dosis progresivamente mayores para lograr el efecto analgésico deseado. En estos casos, debido a su acción sobre los receptores opioides, especialmente en pacientes predispuestos o con antecedentes de sobreuso de fármacos, no puede descartarse la aparición de dependencia, la cual puede manifestarse principalmente por síntomas ante la supresión brusca del tratamiento. Hay evidencia de que la administración de Tramadol (especialmente cuando es para otros fines, no para calmar el dolor sensible a los opioides) puede reiniciar la dependencia en pacientes previamente dependientes de opioides u otras sustancias psicoactivas. Por tales razones, el médico decidirá en estos casos con cautela la prescripción del fármaco, la duración y forma de supresión del tratamiento, así como eventuales intervalos durante su curso.

**Depresión respiratoria:** Tramadol debe administrarse cautelosamente a pacientes con riesgo de depresión respiratoria. Cuando se administran dosis elevadas de Tramadol conjuntamente con anestésicos, alcohol u otros depresores del SNC, puede producirse depresión respiratoria. La misma deberá ser tratada como una sobredosis (Ver Sobredosificación).

**Aumento de la presión endocraneana y traumatismo de cráneo:** Los cambios pupilares (miosis) producidos por el Tramadol pueden enmascarar la existencia y distorsionar el grado o la evolución de la patología endocraneana. Asimismo deberá tenerse en cuenta la eventualidad de reacciones adversas a nivel del SNC al evaluar la alteración del estado mental de estos pacientes si están en tratamiento con Tramadol.

**Diagnóstico del dolor abdominal:** La administración de Tramadol puede dificultar la evaluación clínica de los cuadros de abdomen agudo.


**Insuficiencia renal:** La disminución de la función renal determina una menor excreción del Tramadol y de su metabolito activo, M1. Se recomiendan ajustes en la posología en los pacientes con clearance de creatinina < 30 ml.

La cantidad de Tramadol y M1 removida después de 4 horas de diálisis, es menor del 7% de la dosis administrada.

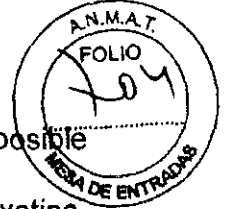
**Insuficiencia hepática:** En los pacientes con cirrosis hepática avanzada, se reduce el metabolismo del Tramadol y de M1, lo que determina un aumento en el área bajo la curva para el Tramadol, y una vida media de eliminación más prolongada para el Tramadol y el M1. En pacientes cirróticos se recomienda un ajuste de la posología.

**Edad:** En los pacientes mayores de 75 años de edad, se aconseja un ajuste posológico, teniendo en cuenta que se ha observado una concentración sérica ligeramente mayor (208 versus 162 ng/ml) así como una vida media de eliminación más prolongada (7 versus 6 horas).

Aún no ha sido establecida plenamente la seguridad y eficacia del uso de Tramadol en niños menores de 14 años.

  
DENVER FARMA S.A.  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

  
DENVER FARMA S.A.  
Dra. Mabel Fossi  
Co-Director Técnico



### **Interacciones Medicamentosas:**

En caso de administración conjunta con otros fármacos de acción central es posible la aparición de un efecto depresor (cansancio, somnolencia).

El tratamiento conjunto con inhibidores de la CYP2D6 tales como fluoxetina, norfloxacin, amitriptilina y quinidina, puede determinar aumentos en la concentración de Tramadol y disminución en las concentraciones de M1.

Se desconoce la importancia clínica de esta interacción.

La combinación de Tramadol con otros fármacos agonistas/antagonistas de los receptores opioides (p.ej. nalbufina, buprenorfina, petidina) puede disminuir su efectividad.

La administración concomitante de Tramadol con carbamazepina determina un significativo aumento en el metabolismo de Tramadol, presumiblemente por inducción enzimática. Los pacientes que reciben hasta 800 mg de carbamazepina pueden requerir un aumento al doble de las dosis recomendadas de Tramadol.

La isoenzima CYP2D6 metaboliza el Tramadol a M1. La quinidina es un inhibidor de esta enzima, por lo que su uso concomitante con Tramadol determinará aumento en las concentraciones de Tramadol y disminuirán en las de M1.

Estudios de farmacovigilancia han revelado raros casos de toxicidad por digoxina y alteración del efecto de la warfarina.

### **Embarazo - Parto:**

Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No se dispone de una evidencia adecuada acerca de la seguridad de su administración durante e embarazo, por lo cual Tramadol no debería ser usado en mujeres embarazadas.

Administrado antes o durante el parto, Tramadol no afecta la contractilidad uterina. En el neonato puede inducir alteraciones de la frecuencia respiratoria que en general no tienen relevancia clínica.

Tramadol debería utilizarse durante el embarazo y/o el parto, sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

### **Lactancia:**

Aproximadamente el 0,1 % de la dosis de Tramadol administrada a la madre se excreta por leche materna, por lo que no se recomienda su uso en esta situación. Ante la eventualidad de la administración de una dosis única de Tramadol, normalmente no es necesario interrumpir la lactancia.

### **.Reacciones adversas:**

A las dosis recomendadas Tramadol es generalmente bien tolerado.

En asociación con el uso clínico se han observado las siguientes reacciones adversas:

#### **Frecuentes: Mayor del 10 %:**

Mareos, vértigo, náuseas, vómitos, constipación, cefaleas, somnolencia o excitación psicomotriz, astenia.

#### **Ocasionales: 1 al 10 %:**

**A nivel corporal:** Malestar general, sudoración.

**Cardiovascular:** Vasodilatación.

**Sistema nervioso central:** Ansiedad, confusión, alteraciones en la coordinación, euforia, perturbación del sueño.

**Gastrointestinal:** Dolor abdominal, anorexia, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.

**Musculoesquelético:** Hipertonía.

**Piel:** Rash, prurito.

DENVER FARMA S.A.  
Dr Esteban Rossi  
Presidente

DENVER FARMA S.A.  
~~Dr. Esteban Rossi~~  
Co-Director Técnico



*Sentidos:* Alteraciones visuales.

*Urogenital:* Síntomas de menopausia, polaquiuria, retención urinaria.

*Raras:* Menor del 1%:

*A nivel corporal:* Reacción alérgica, anafilaxia, tendencia suicida, pérdida de peso, lesiones accidentales.

*Cardiovascular:* Hipotensión ortostática, taquicardia, síncope.

*Sistema Nervioso Central:* Alteración de la marcha, amnesia, disfunción cognitiva, depresión, dificultad de concentración, alucinaciones, convulsiones, parestesias, temblor.

*Respiratorios:* Disnea.

*Piel:* Síndrome de Stevens-Johnson, urticaria, vesículas.

*Sentidos:* Disgeusia.

*Urogenitales:* Disuria, trastornos menstruales.

*Otras experiencias adversas:*

Infrecuentemente, se han referido una serie de eventos adversos de dudosa relación con el fármaco. Los mismos incluyeron:

*Cardiovascular:* ECG anormal, hipertensión, hipotensión, isquemia de miocardio, palpitaciones.

*Sistema Nervioso Central:* Migraña, trastornos en el habla.

*Gastrointestinales:* Sangrado gastrointestinal, hepatitis, estomatitis.

*Anormalidades de laboratorio:* Aumento en la creatinina, enzimas hepáticas elevadas, disminución de la hemoglobina, proteinuria.

*Sentidos:* Cataratas, sordera, tinnitus.

*Piel:* Prurito.

**.Sobredosificación:**

Se han comunicado casos de sobredosificación con Tramadol.

Las consecuencias potencialmente serias de la sobredosificación son la depresión respiratoria y las convulsiones.

En la atención primaria debería tratarse de mantener una adecuada ventilación. El uso de la naloxona puede revertir algunos -pero no todos- los síntomas de la sobredosificación con Tramadol; carece de efecto sobre las convulsiones, las cuales pueden ser tratadas con diazepam endovenoso. La hemodiálisis no parece ser de gran ayuda dado que solamente puede remover, en un período de 4 horas, el 7% de la dosis total administrada.

**Antagonismos y Antidotismos:**

El efecto del Tramadol es antagonizado parcialmente por la naloxona.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, por ejemplo:

\*Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247

\*Hospital Dr. Alejandro Posadas: Tel. (011) 4654-6648/4658-7777.

\*Hospital de Niños Dr. Pedro Elizalde: Tel. (011) 4300-2115.

**.Presentaciones:** Envases con 10 ml, 20 ml y 30 ml.

**.Condiciones de conservación y almacenamiento:**

Conservar al abrigo del calor (no mayor de 30 °C).

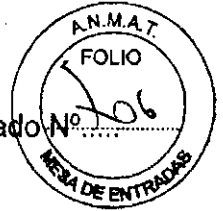
"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS".

  
DENVER FARMA S.A  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

  
DENVER FARMA S.A  
Dra. Mabel Rossi  
Co-Directora Técnico

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 106



**DENVER FARMA S. A.**

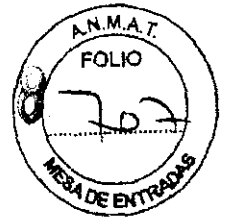
Natalio Querido 2285 ( 1605 ) Munro. Bs As.

Elaborado en su Planta de Manufactura, Centro Industrial Garín

Director Técnico: José Luis Tombazzi.- Farmacéutico.

DENVER FARMA S.A  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

DENVER FARMA S.A  
Dra. Mabel Rossi  
Co-Director Técnico



## 8.-Proyecto de Prospecto Interno

### TRAMADOL DENVER FARMA TRAMADOL CLORHIDRATO 100 mg

#### INYECTABLE

Industria Argentina

Venta bajo Receta Archivada

#### .Fórmula:

Cada ampolla de contiene:

Tramadol Clorhidrato	100 mg
Acetato de sodio	1 mg
Agua para inyectable c.s.p.	2 ml

.Acción terapéutica: Analgésico de acción central.

.Indicaciones: Tratamiento sintomático del dolor de intensidad moderada a severa.

#### .Características farmacológicas/ propiedades:

##### ***Acción Farmacológica:***

El Tramadol Clorhidrato es un analgésico sintético de acción central. Si bien su mecanismo de acción no está completamente dilucidado, a partir de los estudios en animales se pueden aceptar dos mecanismos complementarios: Unión del fármaco y su metabolito M1 a los receptores opioides e inhibición de la recaptación de noradrenalina y de serotonina.

La actividad opioide se debe tanto a la unión del Tramadol, de baja afinidad, como a la del metabolito O-desmetilado M1, de alta afinidad, a los receptores opioides mu. En modelos de experimentación animal, M1 es hasta 6 veces más potente que el Tramadol en producir analgesia y 200 veces más potente en la unión a los receptores mu.

La analgesia producida por Tramadol es solo parcialmente antagonizada por el antagonista opioide naloxona, en varias pruebas en animales. La contribución relativa a la analgesia en humanos - tanto del Tramadol como de su metabolito- es dependiente de las concentraciones plasmáticas de cada componente.

Se ha observado que -"in vitro"- Tramadol inhibe la recaptación de norepinefrina y de serotonina, tal como ocurre con algunos otros opioides. Estos mecanismos pueden contribuir independientemente al perfil analgésico global del Tramadol.

##### ***Farmacocinética:***

La actividad analgésica se debe tanto a la acción del Tramadol como a la de su metabolito M1. Tramadol se administra como racemato y ambas formas (+) y (-) así como su metabolito M1, se detectan en la circulación.

La administración intravenosa (IV) intermitente de Tramadol permite lograr concentraciones séricas analgésicas muy rápidamente y mantenerlas en rango de efectividad durante un promedio de 8 horas; p.ej. la concentración mínima efectiva (100 ng/ml) se obtiene a los 2-3 minutos de administrar 100 mg por vía IV directa lenta o por infusión IV en 30 minutos. La venoclisis continua (p. ej. 0,35-5 mg/hora) produce niveles plasmáticos efectivos dependientes de la dosis administrada.

Con una mayor variabilidad, por vía intramuscular y subcutánea los picos plasmáticos se observan aproximadamente a los 45-60 minutos de la administración.

DENVER FARMA S.A  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

DENVER FARMA S.A  
Dra. Mabel Rossi  
Co-Director Técnico

Tiene un volumen de distribución de aproximadamente 2,7 l/kg (2,6 para los hombres y de 2,9 para las mujeres, después de la administración endovenosa 100 mg) y solamente el 20% se une a proteínas plasmáticas, siendo esta proporción independiente de la concentración hasta 10 mcg/ml. Atraviesa la barrera placentaria y pasa a la leche materna en escasa proporción (0,1% de la dosis administrada a la madre).

Tramadol es extensamente metabolizado por diversas vías metabólicas, incluyendo el CYP2D6 y el CYP3A4, así como mediante conjugación, tanto del Tramadol como de sus metabolitos. El M1 es farmacológicamente activo en los modelos de experimentación animal. Su formación es dependiente del CYP2D6 y -por lo tanto- está sujeto a inducción y activación metabólica, lo cual puede afectar su respuesta terapéutica. Se calcula que existe un 7% de "metabolizadores pobres" del M1. Tramadol y sus metabolitos se excretan primariamente por orina, con una vida media plasmática de 6,3 horas para Tramadol y 7,4 horas para M1. Después de dosis múltiples de 50 y 100 mg de Tramadol, en el estado estable, se ha observado una farmacocinética lineal.

El 30% de la dosis se excreta sin metabolizar, mientras que el 60% lo hace metabolizado. El 10% restante puede seguir cualquiera de las dos vías. No se ha observado evidencia de autoinducción.

#### **Posología/dosificación - modo de administración:**

La dosis se ajustará según criterio médico al tipo y a la intensidad del dolor, así como a la respuesta clínica de cada paciente, a fin de alcanzar la dosis mínima que proporcione el efecto analgésico deseado. Como posología de orientación se aconseja:

<p><b>Adultos y jóvenes mayores de 14 años:</b> 50 - 100 mg 3 ó 4 veces por día (cada 8 ó 6 horas, respectivamente).</p>
--

Puede ser administrado por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa directa lenta (1 ampolla diluida, en 2-3 minutos), infusión rápida (30 min), en venoclisis continua o por infusión a demanda mediante dispositivo *ad hoc* controlado por el paciente.

Dosis de ataque: 1 ampolla (100 mg). Esta dosis puede repetirse a los 60 minutos, si no se hubiera logrado el nivel de analgesia requerido.

No superar una dosis máxima diaria de 4 ampollas (400 mg), salvo situaciones excepcionales, bajo estricto control médico (p. ej. primeras horas de dolor posoperatorio muy intenso, dolor de origen neoplásico, etc.).

Edad avanzada, insuficiencia hepática o renal: a partir de los 75 años de edad, en pacientes con clearance de creatinina < 30 ml/min o con insuficiencia hepática, puede disminuir significativamente la velocidad de eliminación del Tramadol. En estos casos deberá considerarse la necesidad de aumentar el intervalo entre dosis y/o administrar dosis inferiores a las habituales.

#### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad conocida al Tramadol, a los opioides o a algún componente de la formulación. Primer trimestre del embarazo y período de lactancia. Intoxicación aguda, por alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central u otros fármacos activos a nivel del SNC. Dependencia de opioides.

No administrar en forma conjunta con alcohol u otros depresores del SNC. Inhibidores de la aminooxidasa (IMAO). No administrar simultáneamente ni dentro de los 14 días de suspendido el tratamiento con IMAO.

DENVER FARMA S.A.  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

DENVER FARMA S.A.  
Dra. Mabel Rossi  
Co-Director Técnico



4298



**.Advertencias:**

Se han comunicado casos de convulsiones en pacientes recibiendo Tramadol, en dosis dentro del rango recomendado, el riesgo de sufrir convulsiones aumenta con el uso de dosis por encima del rango recomendado. El uso concomitante de Tramadol aumenta el riesgo de convulsiones en los pacientes que reciben:

- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.
- Antidepresivos tricíclicos y otros compuestos tricíclicos, tales como ciclobenzaprina, prometazina, etc.
- Opioides.
- Inhibidores de la MAO.
- Neurolépticos.
- Otros fármacos que reducen el umbral de convulsiones.

El riesgo de convulsiones puede aumentar en pacientes epilépticos, aquellos con historia de convulsiones, o en pacientes con riesgo reconocido para convulsiones (tales como traumatismo de cráneo, trastornos metabólicos, suspensión de alcohol y otras sustancias psicoactivas, infecciones del sistema nervioso central).

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

**Reacciones anafilácticas:**

Se han comunicado casos de reacciones anafilácticas serias en pacientes recibiendo Tramadol, las que pueden ocurrir con la primera dosis. Otras reacciones comunicadas incluyen: prurito, urticaria, broncoespasmo y angioedema. Los pacientes con historia de reacciones anafilactoideas a la codeína y otros opioides, pueden tener un riesgo aumentado de sufrir estas reacciones.

**Uso con depresores del SNC:**

Tramadol debería utilizarse con precaución y en dosis reducidas cuando se lo administra a pacientes que reciben depresores del SNC tales como alcohol, opioides, anestésicos, fenotiazinas, tranquilizantes o hipnóticos.

**.Precauciones:**

El empleo del medicamento durante la gestación (no durante el primer trimestre donde está contraindicado) sólo se hará si una fehaciente evaluación demuestra que el beneficio supera los riesgos de su administración.

Con respecto a su uso durante la lactancia, debe considerarse que aproximadamente el 0,1% de la dosis administrada pasa a la leche materna.

La administración del medicamento puede comprometer la capacidad de reacción ante situaciones de emergencia (conducción de vehículos, manejo de maquinarias), sobre todo si se asocia con fármacos psicotrópicos o con la ingestión de alcohol.

**Abuso y dependencia:** Puede producir dependencia física y psíquica en el tratamiento del dolor crónico por periodos prolongados pueden requerirse dosis progresivamente mayores para lograr el efecto analgésico deseado. En estos casos, debido a su acción sobre los receptores opioides, especialmente en pacientes predispuestos o con antecedentes de sobreuso de fármacos, no puede descartarse la aparición de dependencia, la cual puede manifestarse principalmente por síntomas ante la supresión brusca del tratamiento. Hay evidencia de que la administración de Tramadol (especialmente cuando es para otros fines, no para calmar el dolor sensible a los opioides) puede reiniciar la dependencia en pacientes previamente dependientes de opioides u otras sustancias psicoactivas. Por tales razones, el médico decidirá en estos casos con

DENVER FARMA S.A  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

DENVER FARMA S.A  
Dr. Mario Rossi  
Co-Director Técnico



cautela la prescripción del fármaco, la duración y forma de supresión del tratamiento, así como eventuales intervalos durante su curso.

**Depresión respiratoria:** Tramadol debe administrarse cautelosamente a pacientes con riesgo de depresión respiratoria. Cuando se administran dosis elevadas de Tramadol conjuntamente con anestésicos, alcohol u otros depresores del SNC, puede producirse depresión respiratoria. La misma deberá ser tratada como una sobredosis (Ver Sobredosificación).

**Aumento de la presión endocraneana y traumatismo de cráneo:** Los cambios pupilares (miosis) producidos por el Tramadol pueden enmascarar la existencia y distorsionar el grado o la evolución de la patología endocraneana. Asimismo deberá tenerse en cuenta la eventualidad de reacciones adversas a nivel del SNC al evaluar la alteración del estado mental de estos pacientes si están en tratamiento con Tramadol.

**Diagnóstico del dolor abdominal:** La administración de Tramadol puede dificultar la evaluación clínica de los cuadros de abdomen agudo.

**Insuficiencia renal:** La disminución de la función renal determina una menor excreción del Tramadol y de su metabolito activo, M1. Se recomiendan ajustes en la posología en los pacientes con clearance de creatinina < 30 ml.

La cantidad de Tramadol y M1 removida después de 4 horas de diálisis, es menor del 7% de la dosis administrada.

**Insuficiencia hepática:** En los pacientes con cirrosis hepática avanzada, se reduce el metabolismo del Tramadol y de M1, lo que determina un aumento en el área bajo la curva para el Tramadol, y una vida media de eliminación más prolongada para el Tramadol y el M1. En pacientes cirróticos se recomienda un ajuste de la posología.

**Edad:** En los pacientes mayores de 75 años de edad, se aconseja un ajuste posológico, teniendo en cuenta que se ha observado una concentración sérica ligeramente mayor (208 vs. 162 ng/ml) así como una vida media de eliminación más prolongada (7 vs. 6 horas).

Aún no ha sido establecida plenamente la seguridad y eficacia del uso de Tramadol en niños menores de 14 años.

#### **Interacciones Medicamentosas:**

En caso de administración conjunta con otros fármacos de acción central es posible la aparición de un efecto depresor (cansancio, somnolencia). El tratamiento conjunto con inhibidores de la CYP2D6 tales como fluoxetina, norfloxacin, amitriptilina y quinidina, puede determinar aumentos en la concentración de Tramadol y disminución en las concentraciones de M1. Se desconoce la importancia clínica de esta interacción.

La combinación de Tramadol con otros fármacos agonistas/antagonistas de los receptores opioides (p.ej. nalbufina, buprenorfina, petidina) puede disminuir su efectividad.

La administración concomitante de Tramadol con carbamazepina determina un significativo aumento en el metabolismo de Tramadol, presumiblemente por inducción enzimática. Los pacientes que reciben hasta 800 mg de carbamazepina pueden requerir un aumento al doble de las dosis recomendadas de Tramadol. La isoenzima CYP2D6 metaboliza el Tramadol a M1. La quinidina es un inhibidor de esta enzima, por lo que su uso concomitante con Tramadol determinará aumento en las concentraciones de Tramadol y disminuirán en las de M1.

Estudios de farmacovigilancia han revelado raros casos de toxicidad por digoxina y alteración del efecto de la warfarina.

DENVER FARMA S.A  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

DENVER FARMA S.A  
Dra. Mabel Rossi  
Co-Directora Técnica

**Embarazo - Parto:**

Tramadol debería utilizarse durante el embarazo y/o el parto, sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

**Lactancia:**

Tramadol se excreta por leche materna, por lo que no se recomienda su uso en esta situación.

**.Reacciones adversas:**

A las dosis recomendadas Tramadol es generalmente bien tolerado. En asociación con el uso clínico se han observado las siguientes reacciones adversas:

**Frecuentes: Mayor del 10 %:**

Mareos, vértigo, náuseas, vómitos, constipación, cefaleas, somnolencia o excitación psicomotriz, astenia.

**Ocasionales: 1 al 10 %:**

*A nivel corporal:* Malestar general, sudoración.

*Cardiovascular:* Vasodilatación.

*Sistema nervioso central:* Ansiedad, confusión, alteraciones en la coordinación, euforia, perturbación del sueño.

*Gastrointestinal:* Dolor abdominal, anorexia, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.

*Musculoesquelético:* Hipertonía.

*Piel:* Rash, prurito.

*Sentidos:* Alteraciones visuales.

*Urogenital:* Síntomas de menopausia, polaquiuria, retención urinaria.

**Raras: Menor del 1%:**

*A nivel corporal:* Reacción alérgica, anafilaxia, tendencia suicida, pérdida de peso, lesiones accidentales.

*Cardiovascular:* Hipotensión ortostática, taquicardia, síncope.

*Sistema Nervioso Central:* Alteración de la marcha, amnesia, disfunción cognitiva, depresión, dificultad de concentración, alucinaciones, convulsiones, parestesias, temblor.

*Respiratorios:* Disnea.

*Piel:* Síndrome de Stevens-Johnson, urticaria, vesículas.

*Sentidos:* Disgeusia.

*Urogenitales:* Disuria, trastornos menstruales.

**Otras experiencias adversas:**

Infrecuentemente, se han referido una serie de eventos adversos de dudosa relación con el fármaco. Los mismos incluyeron:

*Cardiovascular:* ECG anormal, hipertensión, hipotensión, isquemia de miocardio, palpitaciones.

*Sistema Nervioso Central:* Migraña, trastornos en el habla.

*Gastrointestinales:* Sangrado gastrointestinal, hepatitis, estomatitis.


*Anormalidades de laboratorio:* Aumento en la creatinina, enzimas hepáticas elevadas, disminución de la hemoglobina, proteinuria.

*Sentidos:* Cataratas, sordera, tinnitus.

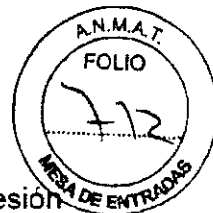
*Piel:* Prurito.

**.Sobredosificación:**

Se han comunicado casos de sobredosificación con Tramadol

  
DENVER FARMA S.A  
Dr Esteban Rossi  
Presidente

  
DENVER FARMA S.A  
Dra Mabel Rossi  
Co-Director Técnico



Las consecuencias potencialmente serias de la sobredosificación son la depresión respiratoria y las convulsiones.

En la atención primaria debería tratarse de mantener una adecuada ventilación. El uso de la naloxona puede revertir algunos -pero no todos- los síntomas de la sobredosificación con Tramadol. La hemodiálisis no parece ser de gran ayuda dado que solamente puede remover, en un período de 4 horas, el 7% de la dosis total administrada.

**Antagonismos y Antidotismos:**

El efecto del Tramadol es antagonizado parcialmente por la naloxona.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, por ejemplo:

\*Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247

\*Hospital Dr. Alejandro Posadas: Tel. (011) 4654-6648/4658-7777.

\*Hospital de Niños Dr. Pedro Elizalde: Tel. (011) 4300-2115.

**.Presentaciones:** Envases con 3, 5, 6 y 10 ampollas. Envase Hospitalario con 100 ampollas.

**.Condiciones de conservación y almacenamiento:**

Conservar al abrigo del calor (no mayor de 30 °C).

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS".

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud


Certificado N°.....


**DENVER FARMA S. A.**

Natalio Querido 2285

( 1605 ) Munro. Bs As.

Director Técnico: José Luis Tombazzi.- Farmacéutico.

  
DENVER FARMA S.A  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

  
DENVER FARMA S.A  
Dra. Mabel Rossi  
Co- Director Técnico

4298



**9.-Proyecto de Rótulos y Etiquetas**

**TRAMADOL DENVER FARMA**  
**TRAMADOL CLORHIDRATO 50 mg**

**COMPRIMIDOS**

Industria Argentina

Venta bajo Receta Archivada

**.Presentación:** Envase conteniendo 10 comprimidos.

**.Fórmula:**

Cada comprimido contiene:

Tramadol Clorhidrato	50,0 mg
Lactosa monohidrato para compresión directa	124,8 mg
Almidón glicolato de sodio	7,5 mg
Celulosa microcristalina	60,0 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,5 mg
Talco	2,5 mg
Laca amarillo ocaso	0,2 mg
Estearato de magnesio	2,5 mg

**.Indicaciones y posología:** Ver Prospecto Interno.

**.Condiciones de conservación y almacenamiento:**

Conservar al abrigo del calor (no mayor de 30 °C).

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS".

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°.....

Lote N° .....

Vto: .....

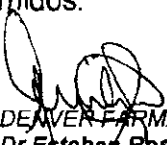
**DENVER FARMA S. A.**

Natalio Querido 2285 ( 1605 ) Munro. Bs As.

Elaborado en su Planta de Manufactura, Centro Industrial Garín

Director Técnico: José Luis Tombazzi.- Farmacéutico.

**NOTA:** El mismo texto acompañará las presentaciones con 20, 30, 40 y 60 comprimidos.

  
DENVER FARMA S.A.  
Dr Esteban Rossi  
Presidente

  
DENVER FARMA S.A.  
~~Dra Mabel Rossi~~  
Co- Director Técnico

4298



**9.-Proyecto de Rótulos y Etiquetas**

**TRAMADOL DENVER FARMA**  
**TRAMADOL CLORHIDRATO 50 mg**

**COMPRIMIDOS**

Industria Argentina

Venta bajo Receta Archivada

**.Presentación:** Envase conteniendo 500 comprimidos.

**.Fórmula:**

Cada comprimido contiene:

Tramadol Clorhidrato	50,0 mg
Lactosa monohidrato para compresión directa	124,8 mg
Almidón glicolato de sodio	7,5 mg
Celulosa microcristalina	60,0 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,5 mg
Talco	2,5 mg
Laca amarillo ocaso	0,2 mg
Estearato de magnesio	2,5 mg

**.Indicaciones y posología:** Ver Prospecto Interno.

**.Condiciones de conservación y almacenamiento:**

Conservar al abrigo del calor (no mayor de 30 °C).

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS".

**"PARA USO EXCLUSIVAMENTE HOSPITALARIO".**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°.....

Lote N° .....

Vto: .....


**DENVER FARMA S. A.**


Natalio Querido 2285 ( 1605 ) Munro. Bs As.

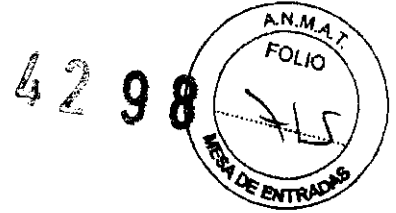
Elaborado en su Planta de Manufactura, Centro Industrial Garín

Director Técnico: José Luis Tombazzi.- Farmacéutico.

**NOTA:** El mismo texto acompañará la presentación con 1.000 comprimidos.

  
DENVER FARMA S.A  
Dr Esteban Rossi  
Presidente

  
DENVER FARMA S.A  
Dr. Mabel Rossi  
Co- Director Técnico



**9.-Proyecto de Rótulos y Etiquetas**

**TRAMADOL DENVER FARMA**  
**TRAMADOL CLORHIDRATO 100 mg**

**INYECTABLE**

Industria Argentina

Venta bajo Receta Archivada

**.Presentación:** Estuche con 3 ampollas

**.Fórmula:**

Cada ampolla contiene:

Tramadol Clorhidrato	100 mg
Acetato de sodio	1 mg
Agua para inyectable c.s.p.	2 ml

**.Indicaciones y posología:** Ver Prospecto Interno.

**.Condiciones de conservación y almacenamiento:**

Conservar al abrigo del calor (no mayor de 30 °C).

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS".

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°.....

Lote N° .....

Vto: .....

**DENVER FARMA S. A.**

Natalio Querido 2285

( 1605 ) Munro. Bs As.

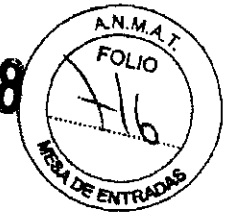
Director Técnico: José Luis Tombazzi.- Farmacéutico.

**NOTA:** El mismo texto acompañará las presentaciones con 5, 6 y 10 ampollas.

  
DENVER FARMA S.A  
Dr Esteban Rossi  
Presidente

  
DENVER FARMA S.A  
~~Dr. María Rossi~~  
Co- Director Técnico

4298



**9.-Proyecto de Rótulos y Etiquetas**

**TRAMADOL DENVER FARMA  
TRAMADOL CLORHIDRATO 100 mg**

**INYECTABLE**

Industria Argentina

Venta bajo Receta Archivada

**.Presentación:** Estuche con 100 ampollas

**.Fórmula:**

Cada ampolla de contiene:

Tramadol Clorhidrato	100 mg
Acetato de sodio	1 mg
Agua para inyectable c.s.p.	2 ml

**.Indicaciones y posología:** Ver Prospecto Interno

**.Condiciones de conservación y almacenamiento:**

Conservar al abrigo del calor (no mayor de 30 °C).

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS".

**"PARA USO EXCLUSIVAMENTE HOSPITALARIO".**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°.....

Lote N° .....

Vto: .....

**DENVER FARMA S. A.**

Natalio Querido 2285

( 1605 ) Munro. Bs As.

Director Técnico: José Luis Tombazzi.- Farmacéutico.

  
DENVER FARMA S.A  
Dr Esteban Rossi  
Presidente

  
DENVER FARMA S.A  
Dra María Rossi  
Co- Director Técnico



4298



**9.-Proyecto de Rótulos y Etiquetas**

**TRAMADOL DENVER FARMA  
TRAMADOL CLORHIDRATO al 5 %**

**GOTAS**

Industria Argentina

Venta bajo Receta Archivada

**.Presentación:** Envase con 10 ml.

Cada 100 ml de TRAMADOL DENVER FARMA al 5 % contiene:

Tramadol Clorhidrato	5,00 g
Propilenglicol	20,00 g
Metilparabeno sódico	0,12 g
Propilparabeno sódico	0,02 g
Sacarina sódica	0,20 g
Ciclamato de sodio	0,20 g
Esencia de cereza	0,05 g
Agua purificada c.s.p	100,00 ml

**1 ml = 20 gotas**

**.Indicaciones y posología:** Ver Prospecto Interno.

**.Condiciones de conservación y almacenamiento:**

Conservar al abrigo del calor (no mayor de 30 °C).

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS".

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°.....

Lote N° .....

Vto: .....

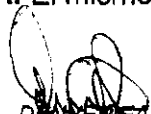
**DENVER FARMA S. A.**


Natalio Querido 2285 ( 1605 ) Munro. Bs As.

Elaborado en su Planta de Manufactura, Centro Industrial Garín

Director Técnico: José Luis Tombazzi.- Farmacéutico.

**NOTA:** El mismo texto acompañará las presentaciones con 20 ml y 30 ml.

  
DENVER FARMA S.A  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

  
DENVER FARMA S.A  
Dra. Mariana Rossi  
Co-Director Técnico

4298



**9.-Proyecto de Rótulos y Etiquetas**

**TRAMADOL DENVER FARMA**  
TRAMADOL CLORHIDRATO al 10 %

GOTAS

Industria Argentina

Venta bajo Receta Archivada

**.Presentación:** Envase con 10 ml.

**.Fórmula:**

Cada 100 ml de TRAMADOL DENVER FARMA al 10 % contiene:

Tramadol Clorhidrato	10,00 g
Propilenglicol	20,00 g
Metilparabeno sódico	0,12 g
Propilparabeno sódico	0,02 g
Sacarina sódica	0,20 g
Ciclamato de sodio	0,20 g
Esencia de cereza	0,05 g
Agua purificada c.s.p	100,00 ml

**1 ml = 28 gotas**

**.Indicaciones y posología:** Ver Prospecto Interno.

**.Condiciones de conservación y almacenamiento:**

Conservar al abrigo del calor (no mayor de 30 °C).

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS".

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°.....

Lote N° .....

Vto: .....


**DENVER FARMA S. A.**

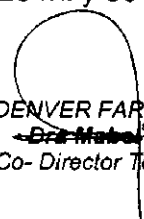
Natalio Querido 2285 ( 1605 ) Munro. Bs As.

Elaborado en su Planta de Manufactura, Centro Industrial Garín

Director Técnico: José Luis Tombazzi.- Farmacéutico.

**NOTA:** El mismo texto acompañará las presentaciones con 20 ml y 30 ml.

  
DENVER FARMA S.A  
Dr Esteban Rossi  
Presidente

  
DENVER FARMA S.A  
Dr María Rossi  
Co- Director Técnico



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

### ANEXO III

### CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-015758-09-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 4298 de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por DENVER FARMA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: TRAMADOL DENVER FARMA

Nombre/s genérico/s: CLORHIDRATO DE TRAMADOL

Lugar/es de elaboración: MOZART S/N, CENTRO INDUSTRIAL

Industria: ARGENTINA.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

7 H



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Nombre Comercial: TRAMADOL DENVER FARMA.

Clasificación ATC: N02AX02.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO SINTOMATICO DEL DOLOR DE INTENSIDAD MODERADA A SEVERA.

Concentración/es: 50 mg. de TRAMADOL CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TRAMADOL CLORHIDRATO 50 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.5 mg, TALCO 2.5 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 60 mg, ALMIDON GLICOLATO SODICO 7.5 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2.5 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 124.8 mg, LACA AMARILLO OCASO 0.2 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC

Presentación: 10, 20, 30, 40, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LAS ULTIMAS DOS DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: 10, 20, 30, 40, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LAS ULTIMAS DOS DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30° C.

[H]



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: SOLUCION ORAL.

Nombre Comercial: TRAMADOL DENVER FARMA.

Clasificación ATC: N02AX02.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO SINTOMATICO DEL DOLOR DE INTENSIDAD MODERADA A SEVERA.

Concentración/es: 5 gr/100 ml de TRAMADOL CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TRAMADOL CLORHIDRATO 5 gr/100 ml.

Excipientes: SACARINA SODICA 0.2 g, PROPILENGLICOL 20 g, AGUA PURIFICADA C.S.P. 100 ml, CICLAMATO DE SODIO 0.2 g, METILPARABENO SODICO 0.12 g, PROPILPARABENO SODICO 0.02 g, ESENCIA DE CEREZA 0.05 g.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PE BLANCO CON INSERTO GOTERO Y TAPA

Presentación: FRASCOS DE 10, 20 Y 30 ml.

Contenido por unidad de venta: FRASCOS DE 10, 20 Y 30 ml.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30° C

Handwritten signature or initials.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: TRAMADOL DENVER FARMA.

Clasificación ATC: N02AX02.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO SINTOMATICO DEL DOLOR DE INTENSIDAD MODERADA A SEVERA.

Concentración/es: 100 mg / 2 ml de TRAMADOL CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TRAMADOL CLORHIDRATO 100 mg / 2 ml.

Excipientes: ACETATO DE SODIO 1 mg / 2 ml, AGUA PARA INYECTABLE C.S.P. 2 ml.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO DE TIPO I

Presentación: ENVASES CON 3, 5, 6, 10 Y 100 AMPOLLAS, SIENDO ESTA ULTIMA DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 3, 5, 6, 10 Y 100 AMPOLLAS, SIENDO ESTA ULTIMA DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 24 MESES.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: SOLUCION ORAL (2).

Nombre Comercial: TRAMADOL DENVER FARMA.

Clasificación ATC: N02AX02.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO SINTOMATICO DEL DOLOR DE INTENSIDAD MODERADA A SEVERA.

Concentración/es: 10 gr/100 ml de TRAMADOL CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TRAMADOL CLORHIDRATO 10 gr/100 ml.

Excipientes: SACARINA SODICA 0.2 g, PROPILENGLICOL 20 g, AGUA PURIFICADA C.S.P. 100 ml, CICLAMATO DE SODIO 0.2 g, METILPARABENO SODICO 0.12 g, PROPILPARABENO SODICO 0.02 g, ESENCIA DE CEREZA 0.05 g.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PE BLANCO CON INSERTO GOTERO Y TAPA

Presentación: FRASCS DE 10, 20 Y 30 ml.

Contenido por unidad de venta: FRASCS DE 10, 20 Y 30 ml.

Periodo de vida útil: 24 MESES.

Handwritten signature or initials.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPWERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a DENVER FARMA S.A. el Certificado N° 55708, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_ días del mes de 30 JUL 2010 de \_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

4298

DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.