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

DISPOSICIÓN Nº 1278

BUENOS AIRES, 02 MAR 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-008105-11-9 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones PFIZER S.R.L. 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 y 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 Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

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

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 transcriptos 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.

DISPOSICIÓN N° 1278

2012-Año de Homenaje al doctor D MANUEL BELGRANO

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

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 TRAMADOLTEN PLUS y nombre/s genérico/s TRAMADOL CLORHIDRATO+PARACETAMOL, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por PFIZER S.R.L., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

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

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

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

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

DISPOSICIÓN N° 1278

2012 - Año de Homenaje al doctor D MANUEL BELAGRANO

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

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

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-008105-11-9

DISPOSICIÓN Nº: 1278

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 1278

Nombre comercial: TRAMADOLTEN PLUS

Nombre/s genérico/s: TRAMADOL CLORHIDRATO+PARACETAMOL

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VIRREY LORETO, N° 2477, CABA.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: TRAMADOLTEN PLUS.

Clasificación ATC: N02AX52.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL ALIVIO DEL DOLOR MODERADO A SEVERO. EL USO DEBERIA ESTAR RESTRINGIDO A AQUELLOS PACIENTES CUYO DOLOR MODERADO A SEVERO REQUIERE LA COMBINACION DE TRAMADOL Y PARACETAMOL

Concentración/es: 325.00 mg de PARACETAMOL, 37.50 mg de TRAMADOL CLORHIDRATO.

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PARACETAMOL 325.00 mg, TRAMADOL CLORHIDRATO 37.50 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 5.00 mg, CROSCARMELOSA SODICA 5.00 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 86.40 mg, POLIETILENGLICOL 6000 0.68 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 5.00 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 6.83 mg, ALMIDÓN PREGELATINIZADO-ÄCIDO ESTEÁRICO-POVIDONA C.S.P. 36.6 mg, SILICATO DE ALUMINIO POTÁSICO- DIÓXIDO DE TITANIO 2.49 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC 250 MICRONES/ALUMINIO 20 MICRONES

Presentación: envases con 10, 20, 50, 100, 500 Y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los tres últimos de uso hospitalario.

Contenido por unidad de venta: envases con 10, 20, 50, 100, 500 Y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los tres últimos de uso hospitalario.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR FRESCO Y SECO. A TEMPERATURA NO SUPERIOR A 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: 1278

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 1278

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

A.N.M.A.T. FOLIO 2 MESA DE ENTRADAS

A.N.M.A.T. FOLIO 232 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE RÓTULO

TRAMADOLTEN PLUS

PARACETAMOL

TRAMADOL CLORHIDRATO

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada — Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Paracetamol	325,00	mg
Tramadol clorhidrato	37,50	mg
Almidón pregelatinizado - Ácido esteárico - Povidona c.s.p.	36,6	mg
Dióxido de silicio coloidal	5,00	mg
Croscarmelosa sódica	5,00	mg
Celulosa microcristalina	86,40	mg
Estearato de magnesio	5,00	mg
Cubierta		
Polietilenglicol 6000	0,68	mg
Silicato de aluminio potásico - Dióxido de titanio	2,49	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (tipo 2910)	6,83	mg

LOTE

VENCIMIENTO

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto

VIA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

CONSERVACIÓN

Conservar en lugar fresco y seco, a temperatura no superior a 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIÓN

Estuche con 10 comprimidos recubiertos.

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

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

PFIZER SRL, Virrey Loreto 2477, (1426) Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra Beatriz Maza, Farmacéutica.

NOTA: El texto de este rótulo se repite para los envases con 20 y 50 comprimidos recubiertos.

PFIZER S.R.L.
Dra. Sandra B. Maza
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 3 MESA DE ENTRADAS

A.N.M.A.T. FOLIO 233 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE RÓTULO

TRAMADOLTEN PLUS

PARACETAMOL

TRAMADOL CLORHIDRATO

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Paracetamol	325,00	mg
Tramadol clorhidrato	37,50	mg
Almidón pregelatinizado - Ácido esteárico - Povidona c.s.p.	36,6	mg
Dióxido de silicio coloidal	5,00	mg
Croscarmelosa sódica	5,00	mg
Celulosa microcristalina	86,40	mg
Estearato de magnesio	5,00	mg
Cubierta		
Polietilenglicol 6000	0,68	mg
Silicato de aluminio potásico - Dióxido de titanio	2,49	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (tipo 2910)	6,83	mg

USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES

LOTE

VENCIMIENTO

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto

VIA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

CONSERVACIÓN

Conservar en lugar fresco y seco, a temperatura no superior a 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIÓN

Estuche con 100 comprimidos recubiertos.

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

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

PFIZER SRL, Virrey Loreto 2477, (1426) Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra Beatriz Maza, Farmacéutica.

NOTA: El texto de este rótulo se repite para los envases con 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

PFIZER S.R.L.
Dra. Sandra B. Maza
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 247 MESA DE ENTRADAS

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

TRAMADOLTEN PLUS

PARACETAMOL

TRAMADOL CLORHIDRATO

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada — Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Paracetamol	325,00	mg
Tramadol clorhidrato	37,50	mg
Almidón pregelatinizado - Ácido esteárico - Povidona c.s.p.	36,6	mg
Dióxido de silicio coloidal	5,00	mg
Croscarmelosa sódica	5,00	mg
Celulosa microcristalina	86,40	mg
Estearato de magnesio	5,00	mg
Cubierta		
Polietilenglicol 6000	0,68	mg
Silicato de aluminio potásico - Dióxido de titanio	2,49	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (tipo 2910)	6,83	mg

ACCION TERAPEUTICA

Analgésico opioide.

INDICACIONES

TRAMADOLTEN PLUS está indicado para el alivio del dolor moderado a severo.

El uso de TRAMADOLTEN PLUS debería estar restringido a aquellos pacientes cuyo dolor moderado a severo requiera la combinación de tramadol y paracetamol.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

El tramadol es un analgésico opioide que actúa sobre el sistema nervioso central. El tramadol es un agonista no selectivo puro de los receptores opioides μ, δ, y κ con una afinidad más alta por los receptores μ. Otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina y aumento de la liberación de serotonina. El tramadol tiene un efecto antitusivo. A diferencia de la morfina, un amplio rango de dosis analgésicas de tramadol no tiene un efecto respiratorio depresivo. De manera similar, la motilidad gastrointestinal no es modificada. Los efectos cardiovasculares por lo general son leves. Se

PFIZER S.R.L.
Dra. Sandra B. Maza
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

1278
A.N.M.A.T. FOLIO 248 MESA DE ENTRADAS
A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

considera que la potencia del tramadol es de un décimo a un sexto de aquella de la morfina. El preciso mecanismo de las propiedades analgésicas de paracetamol se desconoce y puede involucrar efectos centrales y periféricos.

Propiedades Farmacocinéticas

Generales

El tramadol se administra como racemato, y tanto las formas [-] como [+] del tramadol y M1 se detectan en la circulación. En la Tabla 1 se muestra la farmacocinética del tramadol y paracetamol en plasma después de la administración oral de un comprimido combinado de tramadol/paracetamol. El tramadol tiene una absorción más lenta y una vida media más prolongada en comparación con el paracetamol.

Después de una dosis oral única de un comprimido combinado de tramadol/paracetamol (37,5 mg/325 mg), las concentraciones plasmáticas máximas de 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] y 4,2 µg/ml (paracetamol) se alcanzan después de 1,8 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] y 0,9 h (paracetamol), respectivamente. Las vidas medias de eliminación promedio $t_{1/2}$ son 5,1/4,7 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] y 2,5 h (paracetamol).

Los estudios farmacocinéticos con dosis únicas y múltiples del comprimido combinado de tramadol/paracetamol en voluntarios no mostraron interacciones medicamentosas significativas entre ambos principios activos.

Tabla 1: Resumen de los parámetros farmacocinéticos medios (±SD) de los enantiómeros (+)- y (-) del tramadol y M1 y paracetamol después de una dosis oral única de un comprimido combinado de tramadol/paracetamol (37,5 mg/325 mg) en voluntarios

Parámetro	(+) - Tramadol	(-) - Tramadol	(+) - M1	(-) - M1	Paracetamol
C_{max} (ng)ml)	64,3 (9,3)	55,5 (8,1)	10,9 (5,7)	12,8 (4,2)	4,2 (0,8)
T_{max} (h)	1,8 (0,6)	1,8 (0,7)	2,1 (0,7)	2,2 (0,7)	0,9 (0,7)
CL / F (ml/min)	588 (226)	736 (244)	--	--	365 (84)
$t_{1/2}$ (h)	5,1 (1,4)	4,7 (1,2)	7,8 (3,0)	6,2 (1,6)	2,5 (0,6)

Para el paracetamol, C_{max} se midió como µg/ml.

Absorción

El clorhidrato de tramadol tiene una biodisponibilidad absoluta media de aproximadamente el 75% después de la administración de una dosis oral única de 100 mg de comprimidos de tramadol. La concentración plasmática máxima media de M1 y tramadol racémico luego de la administración de dos comprimidos combinados de tramadol/paracetamol se produce aproximadamente después de dos y tres horas, respectivamente, luego de la dosis en adultos sanos.

La absorción oral del paracetamol después de la administración del comprimido combinado tramadol/paracetamol es rápida y casi completa, y ocurre principalmente en el intestino

PFIZER S.R.L.
Dra. Sandra B. Maza
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 249 MESA DE ENTRADAS

delgado. Las concentraciones plasmáticas máximas del paracetamol ocurren dentro de la hora, y no se ven afectadas por la coadministración con tramadol.

A.N.M.A.T. FOLIO ..... MESA DE ENTRADAS

Efecto de los alimentos

La administración oral del comprimido combinado de tramadol/paracetamol junto con los alimentos no tiene un efecto significativo sobre las concentraciones plasmáticas máximas ni sobre la extensión de la absorción del tramadol o el paracetamol, de manera que el comprimido combinado de tramadol/paracetamol se puede tomar independientemente de las comidas.

Distribución

El volumen de distribución del tramadol fue de 2,6 y 2,9 L/kg en pacientes masculinos y femeninos, respectivamente, después de una dosis intravenosa de 100 mg. La unión del tramadol a las proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente el 20%.

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

Una parte relativamente pequeña (~20%) del paracetamol se une a la proteína plasmática.

Metabolismo

Los perfiles de concentración plasmática para el tramadol y su metabolito M1 medidos luego de administrar el comprimido combinado de tramadol/paracetamol a voluntarios no mostraron cambios significativos en comparación con la administración de tramadol solo.

Aproximadamente el 30% de la dosis es excretada en la orina como droga inalterada, mientras que el 60% de la dosis se excreta como metabolitos. Las principales vías metabólicas parecen ser N- y O- desmetilación y glucuronidación o sulfatación en el hígado. El tramadol se metaboliza extensivamente por varias vías, que incluyen CYP2D6.

El paracetamol se metaboliza principalmente en el hígado mediante una cinética de primer orden e incluye tres vías separadas de principios:

a) conjugación con glucurónido;

b) conjugación con sulfato; y

c) oxidación por vía enzimática del citocromo P450.

Eliminación

El tramadol y sus metabolitos se eliminan principalmente por el riñón. Las vidas medias de eliminación plasmática de tramadol y M1 racémicos son aproximadamente de seis a siete horas, respectivamente. La vida media de eliminación plasmática del tramadol racémico aumentó de aproximadamente seis horas a siete horas con la dosificación múltiple del comprimido combinado de tramadol/paracetamol.

La vida media del paracetamol es de aproximadamente 2 a 3 horas en adultos. Es un poco más corta en los niños y algo más prolongada en los neonatos y pacientes cirróticos. El paracetamol se elimina del cuerpo principalmente mediante la formación de conjugados de glucurónido y sulfato

PFIZER S.R.L.
Dra. Sandra B. Maza
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 80 MESA DE ENTRADAS

en un modo dependiente de la dosis. Menos del 9% del paracetamol se excreta sin alteraciones en la orina.

A.N.M.A.T. FOLIO 250 MESA DE ENTRADAS

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

A menos que se indique lo contrario, TRAMADOLTEN PLUS debe administrarse de la siguiente manera:

Adultos y niños de más de 16 años

La dosis única máxima de TRAMADOLTEN PLUS es de 1 a 2 comprimidos cada 4 a 6 horas según se requiera para aliviar el dolor, hasta un máximo de 8 comprimidos por día.

El uso de TRAMADOLTEN PLUS se debe restringir a pacientes en quienes el dolor moderado a severo se considera que requiere una combinación de tramadol y paracetamol.
El intervalo de dosis no debe ser menos de seis horas.
La dosis debe ser ajustada en forma individual de acuerdo con la intensidad del dolor y la respuesta del paciente.
Bajo ninguna circunstancia, se debe administrar TRAMADOLTEN PLUS durante un período más prolongado que el estrictamente necesario. Si el uso repetido o el tratamiento a largo plazo con TRAMADOLTEN PLUS es requerido como resultado de la naturaleza y severidad de la enfermedad, entonces se debe realizar un control regular y cuidadoso (con interrupciones en el tratamiento, cuando fuera posible), a fin de evaluar si es necesaria la continuación del tratamiento.
El TRAMADOLTEN PLUS puede administrarse independientemente de los alimentos.

Uso Pediátrico (niños de menos de 16 años)

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del comprimido combinado de tramadol/paracetamol en la población pediátrica.

Uso en personas mayores de 65 años de edad

No se observaron diferencias generales con respecto a la seguridad o farmacocinética entre los pacientes de ≥65 años de edad y los pacientes más jóvenes.

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

Uso en Insuficiencia Renal

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

PFIZER S.R.L.
Dra. Sandra B. Maza
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

1278
A.N.M.A.T. FOLIO 251 MESA DE ENTRADAS
A.N.M.A.T. FOLIO 251 MESA DE ENTRADAS

Uso en Insuficiencia Hepática

En pacientes con deterioro hepático severo, no se debe usar TRAMADOLTEN PLUS. En casos moderados, se debe considerar cuidadosamente la prolongación del intervalo de la dosis.

CONTRAINDICACIONES

TRAMADOLTEN PLUS no debe ser administrado a pacientes que previamente han demostrado hipersensibilidad al tramadol, al paracetamol, a cualquier otro componente de este producto o a opioides.

También está contraindicado en casos de intoxicación aguda con alcohol, sustancias hipnóticas, narcóticas, analgésicos de acción central, opioides o drogas psicotrópicas.

TRAMADOLTEN PLUS no debería ser administrado a pacientes que estén recibiendo IMAO (inhibidores de la monoaminooxidasa) o dentro de las dos semanas posterior a su retiro.

Deterioro hepático severo.

Epilepsia no controlada por tratamiento.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Convulsiones

Se han informado casos de convulsiones en pacientes que recibieron tramadol dentro del rango recomendado de dosis. Los informes espontáneos posteriores a la comercialización indican que el riesgo de que se produzcan convulsiones aumenta con dosis de tramadol superiores al rango recomendado. El uso concomitante de tramadol aumenta el riesgo de convulsiones en pacientes que toman: inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (anorexígenos o antidepresivos ISRS), antidepresivos tricíclicos y otros compuestos tricíclicos (por ejemplo, ciclobenzaprina, prometazina, etc.) u opioides.

La administración de tramadol puede aumentar el riesgo de convulsiones en pacientes que toman: inhibidores de la MAO, neurolépticos u otras drogas que reducen el umbral de convulsiones.

El riesgo de convulsiones también puede aumentar en pacientes con epilepsia, en aquellos con antecedentes de convulsiones o en pacientes con reconocido riesgo de convulsiones (tal como trauma encefálico, trastornos metabólicos, abstinencia de alcohol y drogas, infecciones en el SNC). En caso de sobredosis de tramadol, la administración de naloxona puede aumentar el riesgo de convulsiones.

Reacciones anafilactoides

Los pacientes con antecedentes de reacciones anafilactoides a la codeína y otros opioides pueden tener mayor riesgo y por lo tanto no deben recibir TRAMADOLTEN PLUS.

Depresión respiratoria

PFIZER S.R.L.
Dra. Sandra B. Maza
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 22 MESA DE ENTRADAS
A.N.M.A.T. FOLIO 252 MESA DE ENTRADAS

Administrar TRAMADOLTEN PLUS con precaución a pacientes con riesgo de depresión respiratoria. Cuando se administran grandes dosis de tramadol junto con medicamentos anestésicos o alcohol, puede producirse depresión respiratoria. Tratar dichos casos de igual manera que una sobredosis. De ser necesario administrar naloxona, usar con precaución ya que puede precipitar las convulsiones.

Uso con depresores del SNC

TRAMADOLTEN PLUS debe utilizarse con precaución y en menores dosis cuando se lo administra a pacientes que reciben depresores del SNC, tales como alcohol, opioides, agentes anestésicos, fenotiazinas, tranquilizantes o hipnóticos sedantes.

Aumento de la presión intracraneana o trauma encefálico

TRAMADOLTEN PLUS debe usarse con precaución en pacientes con aumento de la presión intracraneana o lesiones en la cabeza.

Uso en pacientes opioide-dependientes

TRAMADOLTEN PLUS no debe utilizarse en pacientes opioide-dependientes. Se ha demostrado que el tramadol reinicia la dependencia física en algunos pacientes que previamente habían sido dependientes de otros opioides.

Uso con alcohol

Los pacientes alcohólicos crónicos pueden tener un mayor riesgo de hepatotoxicidad debido al uso excesivo del paracetamol.

Abstinencia

Pueden aparecer síntomas de abstinencia si se discontinúa abruptamente el tratamiento con TRAMADOLTEN PLUS, similar a aquellos que ocurren con la abstinencia a opioides de la siguiente manera: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperkinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. También se han informado, con muy poca frecuencia, ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas inusuales en el SNC con la discontinuación abrupta del clorhidrato de tramadol. La experiencia clínica sugiere que los síntomas de abstinencia pueden revertirse disminuyendo gradualmente el medicamento.

Raramente se han reportado casos de dependencia y abuso.

Uso con inhibidores de la MAO e inhibidores de la recaptación de serotonina

Usar TRAMADOLTEN PLUS con gran precaución en pacientes que toman inhibidores de la monoaminooxidasa. El uso concomitante de tramadol con inhibidores de la MAO o ISRSs aumenta el riesgo de eventos adversos, incluyendo convulsiones y síndrome de serotonina.

Uso en enfermedades renales

PFIZER S.R.L.
Dra. Sandra B. Maza
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 23 MESA DE ENTRADAS

TRAMADOLTEN PLUS no se ha estudiado en pacientes con deterioro de la función renal. No se recomienda el uso de TRAMADOLTEN PLUS en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <10 ml/min). En pacientes con *clearances* de creatinina entre 10 y 30 mL/min, se recomienda que el intervalo de dosificación de TRAMADOLTEN PLUS se aumente para no exceder los 2 comprimidos cada 12 horas.

Como tramadol es sólo eliminado muy lentamente por hemodiálisis o por hemofiltración, por lo general no se requiere una administración post-diálisis para mantener la analgesia.

Uso en enfermedades hepáticas

No se recomienda el uso de TRAMADOLTEN PLUS en pacientes con deterioro severo de la función hepática.

PRECAUCIONES GENERALES

No debe excederse la dosis recomendada de TRAMADOLTEN PLUS.

TRAMADOLTEN PLUS no debe coadministrarse con otros productos que contengan tramadol o paracetamol.

INTERACCIONES CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Uso con Inhibidores de la MAO e Inhibidores de Recaptación de Serotonina

Se informó interacción con inhibidores de la MAO para algunas drogas de acción central.

En casos aislados hubo informes de Síndrome Serotoninérgico en una conexión temporal con el uso terapéutico de tramadol en combinación con otros medicamentos serotoninérgicos tales como inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRSs) y triptanos. Los signos de Síndrome Serotoninérgico pueden ser por ejemplo: confusión, agitación, fiebre, sudoración, ataxia, hiperreflexia, miocionus y diarrea.

Uso con Carbamazepina

La administración concomitante de clorhidrato de tramadol y carbamazepina produce un significativo aumento en el metabolismo del tramadol. Los pacientes que toman carbamazepina pueden tener un efecto analgésico significativamente menor debido al componente de tramadol de TRAMADOLTEN PLUS.

Uso con Quinidina

El tramadol es metabolizado a M1 por CYP2D6. La administración concomitante de quinidina y tramadol produce un aumento en las concentraciones de tramadol. Se desconocen las consecuencias clínicas de estos hallazgos.

Uso con compuestos similares a la Warfarina

PFIZER S.R.L.
Dra. Sandra B. Maza
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

1278
A.N.M.A.T. FOLIO 254 MESA DE ENTRADAS
A.N.M.A.T. FOLIO 254 MESA DE ENTRADAS

Según sea médicamente adecuado, debe realizarse una evaluación periódica del tiempo de protrombina cuando se administra TRAMADOLTEN PLUS y estos agentes concomitantemente, debido a informes de un aumento de INR en algunos pacientes.

Uso con Inhibidores de CYP2D6

Estudios de interacción medicamentosa *in vitro* realizados en microsomas hepáticos humanos indican que la administración concomitante con inhibidores de CYP2D6, tales como fluoxetina, paroxetina y amitriptilina, podría causar cierta inhibición del metabolismo del tramadol.

Uso con Inhibidores de CYP3A4

Tal como ketoconazol y eritromicina, podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación), probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de tal interacción.

Uso con Cimetidina

No se ha estudiado la administración concomitante del comprimido combinado de tramadol/paracetamol y cimetidina. La administración concomitante de tramadol y cimetidina no produce cambios clínicamente significativos en la farmacocinética del tramadol.

Uso con Alcohol

El alcohol aumenta el efecto sedante de los analgésicos opioides.
El efecto sobre el estado de alerta puede hacer que la conducción de vehículos y el uso de maquinarias sean peligrosos.
Evite la ingesta de bebidas alcohólicas y de productos medicinales que contengan alcohol.

Uso con Opiodes agonistas-antagonistas (buprenorfina, nalbufina, pentazocina)

Disminución del efecto analgésico por el efecto bloqueador competitivo en los receptores, con el riesgo de ocurrencia del síndrome de abstinencia.

Uso con otros Derivados Opioides
Incluyendo drogas antitusivas y tratamientos sustitutos, benzodiazepinas y barbitúricos, aumentaron el riesgo de depresión respiratoria que puede ser fatal en casos de sobredosis.

Uso con otros depresores del Sistema Nervioso Central

Tales como otros derivados opioides (incluyendo drogas antitusivas y tratamientos sustitutos), barbitúricos, benzodiazepinas, otros ansiolíticos, hipnóticos, antidepresivos sedantes, antihistamínicos sedantes, neurolépticos, drogas antihipertensivas de acción central, talidomida y baclofeno.

Estas drogas pueden causar una mayor depresión central. El efecto sobre el estado de alerta puede hacer que la conducción de vehículos y el uso de maquinarias sean peligrosos.

PFIZER S.R.L.
Dra. Sandra B. Maza
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 26 MESA DE ENTRADAS

A.N.M.A.T. FOLIO 55 MESA DE ENTRADAS

DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICA

Combinación de tramadol/paracetamol

No se han efectuado estudios en animales ni en laboratorio sobre el producto combinado (tramadol y paracetamol) para evaluar la carcinogénesis, mutagénesis o el deterioro de la fertilidad.

No se observaron efectos teratogénicos relacionados con la droga en la progenie de ratas tratada por vía oral con la combinación de tramadol y paracetamol. Se mostró que el producto combinado de tramadol/paracetamol es embriotóxico y fetotóxico en ratas con una dosis tóxica para la madre (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), 8,3 veces la dosis máxima humana, pero no fue teratogénica con este nivel de dosis. La toxicidad para el embrión y el feto consistió en un aumento de costillas supernumerarias y disminución del peso fetal. Las dosis tóxicas menores y menos severas para la madre (10/87 y 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol) no produjeron toxicidad para el embrión ni para el feto.

Tramadol clorhidrato

Carcinogenicidad/Mutagenicidad

Se observó un aumento ligero pero estadísticamente significativo en dos tumores murinos comunes –pulmonar y hepático– en un estudio de carcinogenicidad en ratones, en particular en ratones de edad avanzada (a los que se les administró hasta 30 mg/kg por vía oral durante aproximadamente dos años, aunque el estudio no se efectuó con la Dosis Máxima Tolerada). No se considera que este hallazgo sugiere un riesgo para el ser humano. No se produjo tal hallazgo en un estudio de carcinogenicidad efectuado en ratas.

El tramadol no fue mutagénico en los siguientes ensayos: prueba de Ames de activación microsómica de *Salmonella*, ensayo de células mamíferas CHO/HPRT, ensayo en linfoma de ratón (en ausencia de activación metabólica), pruebas de mutación letal dominante en ratones, prueba de aberración cromosómica en hámsters chinos y pruebas de micronúcleo de médula ósea en ratones y hámsters chinos.

Se obtuvieron resultados débilmente mutagénicos en presencia de activación metabólica en el ensayo de linfoma de ratón y prueba de micronúcleo en ratas. En general, el peso de la evidencia de estas pruebas indica que el tramadol no implica un riesgo genotóxico para los humanos.

Deterioro de la Fertilidad/Efecto sobre la Reproducción

No se observaron efectos sobre la fertilidad para el tramadol con niveles de dosis orales de hasta 50 mg/kg en ratas machos y 75 mg/kg en ratas hembras.

Se evaluó el tramadol en estudios peri- y post-natales en ratas. La progenie de las ratas que recibía niveles de dosis orales (alimentación por sonda) de 50 mg/kg o superiores presentaron disminuciones en el peso, y la supervivencia de las crías disminuyó en una etapa temprana de la lactancia con 80 mg/kg (6 a 10 veces la dosis máxima humana). No se observó toxicidad para la progenie de ratas que recibían 8, 10, 20, 25 ó 40 mg/kg. En este estudio se observó toxicidad materna con todos los niveles de dosis de tramadol, pero los efectos sobre la progenie fueron evidentes sólo con niveles más altos de dosis, en los cuales la toxicidad materna fue más severa.

PFIZER S.R.L.
Dra. Sandra B. Maza
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

1278

A.N.M.A.T. FOLIO 26 MESA DE ENTRADAS

Embarazo y Lactancia

Se ha demostrado que el tramadol pasa a través de la placenta.

No se han efectuado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

No se ha establecido el uso seguro durante el embarazo. Se recomienda no administrar TRAMADOLTEN PLUS a mujeres en período de lactancia debido a que no se ha estudiado su seguridad en lactantes y recién nacidos.

A.N.M.A.T. FOLIO 56 MESA DE ENTRADAS

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS

TRAMADOLTEN PLUS puede deteriorar las capacidades mentales o físicas que se requieren para llevar a cabo tareas potencialmente peligrosas, tales como conducir un automóvil u operar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

Los eventos que se han informado con mayor frecuencia estuvieron relacionados con el sistema nervioso central y el sistema gastrointestinal.

Los eventos más comunes informados fueron náuseas, mareos y somnolencia observados en más del 10% de los pacientes.

Además, frecuentemente se han observado los siguientes efectos, aunque la frecuencia por lo general es menor:

Trastornos generales: Astenia, fatiga, sofocos

Trastornos del Sistema Nervioso Central y Periférico: Dolor de cabeza, temblores

Trastornos del Sistema Gastrointestinal: Dolor abdominal, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia, boca seca, vómitos

Trastornos Psiquiátricos: Anorexia, ansiedad, confusión, euforia, insomnio, nerviosismo

Trastornos de la Piel y Apéndices: Prurito, rash, aumento de la sudoración

Las experiencias adversas no comunes clínicamente significativas informadas con al menos un posible vínculo causal con el comprimido combinado de tramadol/paracetamol incluyen:

Trastornos generales: Dolor torácico, rigores, síncope, síndrome de abstinencia

Trastornos Cardiovasculares: Hipertensión, hipertensión agravada, hipotensión

Trastornos del Sistema Nervioso Central y Periférico: Ataxia, convulsiones, hipertonía, migraña, migraña agravada, contracciones musculares involuntarias, parestesia, estupor, vértigo

Trastornos del Sistema Gastrointestinal: Disfagia, melena, edema lingual

Trastornos Auditivos y Vestibulares: Tinnitus

Trastornos de la Frecuencia y Ritmo cardíacos: Arritmia, palpitaciones, taquicardia

Trastornos del Sistema Hepático y Biliar: Anormalidades en los análisis hepáticos

Trastornos Metabólicos y Nutricionales: Disminución del peso

PFIZER S.R.L.
Dra. Sandra B. Maza
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

1278

Trastornos Psiquiátricos: Amnesia, despersonalización, depresión, abuso de drogas, labilidad emocional, alucinaciones, impotencia, pesadillas, pensamiento anormal

Trastornos de la sangre: Anemia

Trastornos del Sistema Respiratorio: Disnea

Trastornos del Sistema Urinario: Albuminuria, trastorno de la micción, oliguria, retención de orina

Trastornos de la Visión: Visión anormal

Otras experiencias adversas clínicamente significativas informadas con anterioridad en ensayos clínicos o informes posteriores a la comercialización con clorhidrato de tramadol:

Otros eventos que se han informado con el uso de productos que contienen tramadol incluyen: hipotensión ortostática, reacciones alérgicas (incluyendo anafilaxis y urticaria, Síndrome de Stevens Johnson), disfunciones cognitivas, tendencia suicida y hepatitis. Las anormalidades de laboratorio informadas incluyeron creatinina elevada. Se han informado casos de síndrome serotoninérgico (cuyos síntomas pueden incluir fiebre, excitación, temblores y agitación) al usar tramadol de manera concomitante con otros agentes serotonérgicos, tales como inhibidores de la MAO y ISRSs. La vigilancia posterior a la comercialización del tramadol ha revelado alteraciones poco frecuentes del efecto de la warfarina, incluyendo la elevación de los tiempos de protrombina.

Otras experiencias adversas clínicamente significativas informadas con anterioridad en ensayos clínicos o informes posteriores a la comercialización con paracetamol:

Las reacciones alérgicas (principalmente rash dérmico) o los informes de hipersensibilidad secundarios al paracetamol son poco frecuentes y por lo general se pueden controlar discontinuando la droga y, de ser necesario, administrando tratamiento sintomático. Han habido varios informes que sugieren que el paracetamol puede producir hipoprotrombinemia cuando se lo administra junto con compuestos similares a la warfarina. En otros estudios, el tiempo de protrombina no cambió.

SOBREDOSIFICACIÓN

TRAMADOLTEN PLUS es un producto combinado. La presentación clínica de la sobredosis puede incluir signos y síntomas de toxicidad por tramadol, toxicidad por paracetamol o ambas. Los síntomas iniciales de la sobredosis de tramadol pueden incluir depresión respiratoria y/o convulsiones. Los síntomas iniciales observados dentro de las primeras 24 horas posteriores a una sobredosis de paracetamol pueden incluir: irritabilidad gastrointestinal, anorexia, náuseas, vómitos, malestar, palidez y diaforesis.

EXPERIENCIA EN HUMANOS

Tramadol

Las potenciales consecuencias serias de una sobredosis del componente de tramadol son depresión respiratoria, letargo, coma, convulsiones, ataque cardíaco y muerte.

Paracetamol

PFIZER S.R.L.
Dra. Sandra B. Maza
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Una sobredosis importante de paracetamol puede causar hepatotoxicidad en algunos pacientes. Los primeros síntomas después de una sobredosis potencialmente hepatotóxica pueden incluir: irritabilidad gastrointestinal, anorexia, náuseas, vómitos, malestar, palidez y diaforesis. La evidencia clínica y de laboratorio de la hepatotoxicidad puede no manifestarse hasta 48 a 72 horas después de la ingesta.

TRATAMIENTO

Una sobredosis única o múltiple de TRAMADOLTEN PLUS puede ser una sobredosis por polidrogas potencialmente letal, por lo que, de ser posible, se recomienda la consulta a los profesionales especializados que corresponda.

A pesar de que naloxona revertirá algunos –pero no todos– los síntomas causados por la sobredosis de tramadol, el riesgo de convulsiones también aumenta con la administración de naloxona. En base a la experiencia con tramadol, no se espera que la hemodiálisis sea útil en caso de sobredosis, ya que remueve menos del 7% de la dosis administrada en un período de diálisis de 4 horas.

Al tratar un caso de sobredosis de TRAMADOLTEN PLUS, se debe prestar particular atención al mantenimiento de una adecuada ventilación junto con un tratamiento de respaldo general. Deben tomarse medidas para reducir la absorción de la droga. Debe inducirse el vómito de manera mecánica, o con jarabe de ipecacuana si el paciente está consciente (adecuados reflejos faríngeos y laríngeos). Debe suministrarse carbón activado por vía oral (1 g/kg) después del vaciamiento gástrico. La primera dosis debe estar acompañada por un catártico adecuado. Si se administran dosis repetidas, el catártico podría incluirse con dosis alternadas, según sea necesario. La hipotensión por lo general es hipovolémica en etiología y debe responder a los líquidos. Los vasopresores y demás medidas de respaldo deben emplearse como se indica. Debe insertarse un tubo endotraqueal con manguito antes del lavado gástrico del paciente inconsciente y, si fuera necesario, proporcionar asistencia respiratoria.

En pacientes adultos y pediátricos, cualquier individuo que se presente habiendo ingerido una cantidad desconocida de paracetamol, o que informe una hora de ingestión cuestionable o no confiable, se le debe medir el nivel de paracetamol en plasma y se lo debe tratar con acetilcisteína. Si no es posible obtener un ensayo y la ingestión estimada de paracetamol supera los 7,5 a 10 gramos para adultos y adolescentes o 150 mg/kg para los niños, debe iniciarse una dosificación con N-acetilcisteína y continuarse durante todo el curso de la terapia.

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

CONSERVACIÓN

Conservar en lugar fresco y seco, a temperatura no superior a 25° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PFIZER S.R.L.
Dra. Sandra B. Maza
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 29 MESA DE ENTRADAS

PRESENTACIÓN

Estuches que contienen 10, 20, 50, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los tres últimos para uso exclusivo hospitalario.

A.N.M.A.T. FOLIO 29 MESA AS

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

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

PFIZER SRL, Virrey Loreto 2477 (1426) Buenos Aires, Argentina

Directora Técnica: Sandra Beatriz Maza, Farmacéutica

Fecha de la última revisión: .../.../...

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

PFIZER S.R.L.
Dra. Sandra B. Maza
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-008105-11-9

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 1278 y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por PFIZER S.R.L., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: TRAMADOLTEN PLUS

Nombre/s genérico/s: TRAMADOL CLORHIDRATO+PARACETAMOL

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VIRREY LORETO, Nº 2477, CABA.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: TRAMADOLTEN PLUS.

Clasificación ATC: N02AX52.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL ALIVIO DEL DOLOR

MODERADO A SEVERO. EL USO DEBERIA ESTAR RESTRINGIDO A AQUELLOS PACIENTES CUYO DOLOR MODERADO A SEVERO REQUIERE LA COMBINACION DE TRAMADOL Y PARACETAMOL

Concentración/es: 325.00 mg de PARACETAMOL, 37.50 mg de TRAMADOL CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PARACETAMOL 325.00 mg, TRAMADOL CLORHIDRATO 37.50 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 5.00 mg, CROSCARMELOSA SODICA 5.00 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 86.40 mg, POLIETILENGLICOL 6000 0.68 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 5.00 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 6.83 mg, ALMIDÓN PREGELATINIZADO-ÄCIDO ESTEÁRICO-POVIDONA C.S.P. 36.6 mg, SILICATO DE ALUMINIO POTÁSICO- DIÓXIDO DE TITANIO 2.49 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC 250 MICRONES/ALUMINIO 20 MICRONES

Presentación: envases con 10, 20, 50, 100, 500 Y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los tres últimos de uso hospitalario.

Contenido por unidad de venta: envases con 10, 20, 50, 100, 500 Y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los tres últimos de uso hospitalario.

Período de vida Útil: 24 meses

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

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR FRESCO Y SECO. A TEMPERATURA NO SUPERIOR A 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a PFIZER S.R.L. el Certificado Nº 56628, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 02 MAR 2012 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 1278

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.