



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-8646-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 23 de Agosto de 2018

Referencia: 1-0047-2000-000041-18-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000041-18-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N°150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial TOFLUX PLUS y nombre/s genérico/s ACETILCISTEINA - PARACETAMOL, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 07/08/2018 13:05:04, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 07/08/2018 13:05:04, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 07/08/2018 13:05:04, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 07/08/2018 13:05:04.

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

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración 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.

ARTÍCULO 5º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000041-18-1

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.08.23 17:15:04 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
-CONSULTE A SU MÉDICO -
TOFLUX PLUS
N-ACETILCISTEÍNA 200 mg; PARACETAMOL 500 mg
Granulado

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a tomar **TOFLUX PLUS** y cada vez que repita la receta ya que puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a su conversación con el médico sobre su enfermedad o su tratamiento.

Fórmula

Cada sobre de granulado contiene: N-acetilcisteína 200,0 mg; Paracetamol 500,0 mg; Excipientes: Sabor tutti frutti; Povidona K-30; Croscarmelosa sódica; Laurilsulfato de sodio; Ácido cítrico anhidro; Sabor vainilla polvo; Laca aluminica Punzó 4R; Hidroxipropilcelulosa; Sucralosa; Manitol

¿Qué es TOFLUX PLUS y para qué se usa?

Es una asociación de paracetamol, principio activo que es eficaz para reducir el dolor y la fiebre, y N-Acetilcisteína, principio activo que pertenece a los llamados mucolíticos que actúan disminuyendo la viscosidad de las secreciones mucosas, fluidificándolas y facilitando su eliminación.

Está indicado para el alivio sintomático en resfriados y procesos gripales que cursen con o sin fiebre, dolor leve o moderado y secreciones mucosas espesas, para adultos y adolescentes mayores de 12 años.

Debe consultar a un médico si empeora o si no mejora después de 5 días o si la fiebre, si existe, se mantiene después de 3 días.

Antes de usar TOFLUX PLUS

El posible olor azufrado (a huevos podridos) del medicamento es propio del principio activo acetilcisteína, pero no indica que el medicamento esté en malas condiciones.

Durante los primeros días de tratamiento podrá observar un aumento de mocos y flemas, que irá disminuyendo a lo largo del tratamiento.

No use TOFLUX PLUS si

Es alérgico a los principios activos o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

Tenga especial cuidado con TOFLUX PLUS

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar TOFLUX PLUS.

- No debe exceder la dosis recomendada en Cómo usar TOFLUX PLUS.
- Los alcohólicos crónicos, deberán tener la precaución de no tomar más de 2 g/día de paracetamol.
- En caso de insuficiencia hepática no se excederá de 2 g/ día de paracetamol y el intervalo mínimo entre dosis será de 8 horas.
- El uso simultáneo de más de un medicamento que contenga paracetamol puede dar lugar a cuadros de intoxicación.
- En pacientes con enfermedades del riñón, del hígado, del corazón o del pulmón y en pacientes con anemia, se deberá consultar con el médico antes de tomar este medicamento.
- Cuando se está en tratamiento con algún medicamento para tratar la epilepsia se debe consultar al médico antes de tomar este medicamento, debido a que cuando se usan al mismo tiempo, se disminuye la eficacia y se potencia la hepatotoxicidad del paracetamol, especialmente en tratamiento con dosis altas de paracetamol.
- Los pacientes asmáticos o con antecedentes de asma, y sensibles además al ácido acetilsalicílico, deberán consultar con el médico antes de tomar este medicamento.
- Si padece enfermedades que predispongan a sufrir hemorragia digestiva, como úlcera de estómago o duodeno, debe consultar al médico antes de tomar este medicamento.
- Si padece una deficiencia hereditaria de glutatión (sustancia del metabolismo) podría reducirse el número de glóbulos rojos, por lo que debe consultar al médico antes de tomar este medicamento.

Toma simultánea de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico que está utilizando o ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

En particular, si está tomando alguno de los siguientes medicamentos puede ser necesario modificar la dosis de alguno de ellos, o interrumpir el tratamiento:

- Medicamentos para evitar coágulos en la sangre: Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina).
- Medicamentos para tratar la epilepsia: Antiepilépticos (lamotrigina, fenitoína u otras hidantoínas, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona, carbamazepina).
- Medicamentos para tratar la tuberculosis: (isoniazida, rifampicina).
- Medicamentos para tratar la depresión y las convulsiones: Barbitúricos (utilizados como hipnóticos, sedantes y anticonvulsivantes).
- Medicamentos para disminuir los niveles de colesterol en sangre: (colestiramina).
- Medicamentos utilizados para aumentar la eliminación de orina (diuréticos del asa como los del grupo furosemida).
- Medicamentos utilizados para el tratamiento de la gota (probenecid y sulfinpirazona).
- Medicamentos utilizados para evitar náuseas y vómitos: Metoclopramida y domperidona.
- Medicamentos utilizados en el tratamiento de la tensión arterial alta (hipertensión) y las alteraciones del ritmo del corazón (arritmias cardiacas): Propanolol.
- Antitusivos (medicamentos para la tos) o los que disminuyen las secreciones bronquiales como anticolinérgicos, antihistamínicos (para la alergia, mareos), ya que se puede provocar un acumulo del moco fluidificado.
- Nitroglicerina (utilizado para enfermedades del corazón).
- Además, separar la toma entre N-Acetilcisteína y los siguientes medicamentos al menos 2 horas:
 - Antibióticos (amfotericina B, ampicilina sódica, cefalosporinas, lactobionato de eritromicina o algunas tetraciclinas).
 - Sales de algunos minerales (como oro, calcio, hierro).

¿Cómo usar TOFLUX PLUS?

Siga exactamente las instrucciones de administración del medicamento contenidas en este prospecto o las indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, pregunte a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es:

Mayores de 12 años: 1 sobre cada 8-12 horas (2-3 veces al día). No superar la dosis de 3 sobres al día.

Pacientes con enfermedades del hígado o del riñón: antes de tomar este medicamento tienen que consultar a su médico. Deben tomar la cantidad de medicamento prescrita por su médico con un intervalo mínimo entre cada toma de 8 h. No deben tomar más de 3 sobres en 24 horas, repartidos en 3 tomas.

Usar siempre la menor dosis que sea efectiva.

La administración del preparado está supeditada a la aparición de los síntomas. A medida que éstos desaparezcan, debe suspenderse esta medicación.

Si empeora o si no mejora después de 5 días o si la fiebre, si existe, se mantiene después de 3 días, debe interrumpir el tratamiento y consultar a un médico

Modo de administración: disolver el contenido de un sobre en medio vaso de agua y agitar hasta la disolución total del contenido. Administrar por vía oral. Se recomienda beber abundante cantidad de líquido durante el día.

Embarazo y lactancia

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

El paracetamol pasa a la leche materna y no se sabe si la N-Acetilcisteína pasa a la leche materna, por tanto no se recomienda utilizar este medicamento durante la lactancia.

Uso en niños

Los niños menores de 12 años no pueden tomar este medicamento debido a la dosis de paracetamol.

Uso en ancianos

Es similar a la de los pacientes adultos.

Efectos sobre la capacidad de conducción de vehículos

TOFLUX PLUS puede producir somnolencia. Si le produce somnolencia, no conduzca ni use maquinaria peligrosa.

Toma conjunta de TOFLUX PLUS con alimentos y bebidas

La utilización de paracetamol en pacientes que consumen habitualmente alcohol (3 o más bebidas alcohólicas –cerveza, vino, licor al día) puede provocar daño en el hígado.

La toma de este medicamento con alimentos no afecta a la eficacia del mismo.

Uso apropiado del medicamento TOFLUX PLUS

Sí se olvidó de tomar TOFLUX PLUS

No tome una dosis adicional para compensar la olvidada. Simplemente tome un sobre de TOFLUX PLUS en el horario correspondiente a la dosis siguiente.

A tener en cuenta mientras toma TOFLUX PLUS

Efectos indeseables (adversos)

Las reacciones adversas que más se han informado con paracetamol son: hepatotoxicidad, toxicidad renal, alteraciones en la fórmula sanguínea, hipoglucemia y dermatitis alérgica.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Reacciones adversas raras (1/10.000 a <1/1.000):

- **Trastornos vasculares:** Hipotensión (presión arterial baja)
- **Trastornos hepatobiliares:** Niveles aumentados de transaminasas hepáticas.
- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Malestar

Reacciones adversas muy raras (<1/10.000):

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** Trombocitopenia (plaquetas bajas), leucopenia, agranulocitosis, neutropenia, anemia hemolítica.
- **Trastornos renales y urinarios:** Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos.
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Reacciones cutáneas graves.
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Hipoglucemia (azúcar baja en sangre).
- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico.

Frecuencia no establecida trastornos del sistema nervioso: Cefaleas inducidas por el abuso de analgésicos.

Con N-Acetilcisteína se han notificado las siguientes reacciones adversas:

Con mayor frecuencia:

- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** asma, broncoespasmo, broncoconstricción, tos excesiva que puede ser debida a la repentina fluidificación y movilización de las secreciones, que pueden obstruir parcialmente los bronquios, opresión en el pecho o dificultad respiratoria,

rinorrea, y más raramente hemorragia pulmonar; estos efectos adversos aparecen más probablemente en administración por otras vías.

- Trastornos gastrointestinales: diarrea, irritación gastrointestinal, náuseas, vómitos, malestar gástrico.

Con menor frecuencia:

- Trastornos del sistema nervioso: somnolencia, mareo, cefaleas, alteraciones en la marcha.
- Trastornos del sistema inmunológico: raramente urticaria generalizada acompañada a veces por fiebre moderada.

Comunicación de efectos adversos

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

¿Cómo conservar TOFLUX PLUS?

- Conservar en lugar seco a temperatura entre 15 y 30 °C
- Mantener alejado del alcance de los niños.
- Una vez reconstituido el producto debe administrarse inmediatamente.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.

Presentación

Envases con 8, 16, 500 y 1.000 sobres, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Si Ud. toma dosis mayores de TOFLUX PLUS de las que debiera

Como este medicamento contiene paracetamol, si ha tomado una sobredosis debe acudir inmediatamente a un centro médico, aunque no note los síntomas, ya que a menudo éstos no se manifiestan hasta pasados 3 días desde la ingestión de la sobredosis, incluso en casos de intoxicación grave.

Los síntomas de sobredosis pueden ser: mareos, vómitos, pérdida de apetito, coloración amarillenta de la piel y los ojos (ictericia) y dolor abdominal.

El tratamiento de la sobredosis es más eficaz si se inicia dentro de las 4 horas siguientes a la toma de la sobredosis.

Los pacientes en tratamiento con barbitúricos o los alcohólicos crónicos, pueden ser más susceptibles a la toxicidad de una sobredosis de este medicamento porque contiene paracetamol.

Por la presencia de N-Acetilcisteína, si ha tomado más TOFLUX PLUS de lo recomendado, podrá sentir una intensificación de los efectos adversos, sobre todo de tipo digestivo. Le deberán aplicar un tratamiento sintomático.

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 / 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No lo recomiende a otras personas”.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar

la ficha que está en la Página Web de la ANMAT

<http://anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a

ANMAT responde 0800-333-1234”

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires



SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE PROSPECTO

TOFLUX PLUS

N-ACETILCISTEÍNA 200 mg

PARACETAMOL 500 mg

Granulado

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Fórmula

Cada sobre de granulado contiene: N-acetilcisteína 200,0 mg; Paracetamol 500,0 mg; Excipientes: Sabor tutti frutti 100,0 mg; Povidona K-30 200,0 mg; Croscarmelosa sódica 120,0 mg; Laurilsulfato de sodio 24,0 mg; Ácido cítrico anhidro 150,0 mg; Sabor vainilla polvo 10,0 mg; Laca aluminica Punzó 4R 10,0 mg; Hidroxipropilcelulosa 12,0 mg; Sucralosa 45,6 mg; Manitol 2628,4 mg

Acción Terapéutica

Mucolítico, analgésico, antitérmico.

Cód. ATC:

N-Acetilcisteína R05CB01.

Paracetamol: N02BE01.

Indicaciones

Alivio sintomático en resfrío común y procesos gripales que cursen con o sin fiebre, dolor leve o moderado y secreciones mucosas espesas. TOFLUX PLUS está indicado en adultos y adolescentes mayores de 12 años.

Acción farmacológica

Paracetamol: el paracetamol es un fármaco analgésico que también posee propiedades antipiréticas. Se desconoce el mecanismo exacto de la acción del paracetamol, aunque se sabe que actúa a nivel del Sistema Nervioso Central y, en menor grado, bloqueando la generación del impulso doloroso a nivel periférico. Se cree que el paracetamol aumenta el umbral del dolor inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, mediante el bloqueo de ciclooxigenasas en el Sistema Nervioso Central (específicamente la COX-3). Sin embargo, el paracetamol no inhibe de forma significativa las ciclooxigenasas en los tejidos periféricos. El paracetamol estimula la actividad de las vías serotoninérgicas descendentes que bloquean la transmisión de las señales nociceptivas a la médula espinal. La acción antitérmica está relacionada

con la inhibición de la síntesis de PGE1 en el hipotálamo, órgano coordinador fisiológico del proceso de termorregulación.

N-Acetilcisteína: la N-Acetilcisteína es un agente mucolítico; ejerce su acción a través de su grupo sulfhidrilo libre, que actúa directamente sobre las mucoproteínas rompiendo los puentes disulfuro y disminuyendo la viscosidad de las secreciones mucosas, favoreciendo su eliminación; esta acción es más pronunciada a pH entre 7 y 9; también produce un efecto irritativo broncorreico en la mucosa, estimulando la acción mucociliar.

Farmacocinética

Paracetamol: por vía oral su biodisponibilidad es del 75-85%. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en función de la forma farmacéutica con un tiempo hasta la concentración máxima de 0,5-2 horas. El grado de unión a proteínas plasmáticas es de un 10%. El tiempo que transcurre hasta lograr el efecto máximo es de 1 a 3 horas, y la duración de la acción es de 3 a 4 horas. El metabolismo del paracetamol experimenta un efecto de primer paso hepático, siguiendo una cinética lineal; esta linealidad desaparece cuando se administran dosis superiores a 2 g. El paracetamol se metaboliza fundamentalmente en el hígado (90- 95%), siendo eliminado mayoritariamente en la orina como un conjugado con el ácido glucurónico; menos del 5% se excreta en forma inalterada. Su semivida de eliminación es de 1,5-3 horas (aumenta en caso de sobredosis y en pacientes con insuficiencia hepática, ancianos y niños). Dosis elevadas pueden saturar los mecanismos habituales de metabolización hepática, lo que hace que se utilicen vías metabólicas alternativas que dan lugar a metabolitos hepatotóxicos y posiblemente nefrotóxicos, por agotamiento de glutatión.

N-Acetilcisteína: la N-acetilcisteína se absorbe a través de la mucosa intestinal tras su administración por vía oral, alcanzándose la concentración máxima aproximadamente entre media y 1 hora con dosis de 200 a 600 mg. Su biodisponibilidad por vía oral es escasa (6-10%), probablemente debido a una metabolización en la pared intestinal y al efecto de primer paso hepático. Puede estar presente en el plasma como tal o como varios metabolitos oxidados tales como N-Acetilcisteína, N,N-diacetilcisteína y cisteína, libres o ligados a proteínas plasmáticas; la N-Acetilcisteína también se localiza fundamentalmente en los pulmones y en el líquido extracelular. La semivida de la N-Acetilcisteína es de 6 horas. Se elimina en un 30% por vía renal.

Posología y Modo de Administración

Dosis recomendadas:

Mayores de 12 años: el contenido de un sobre cada 8-12 horas (dos o tres veces al día).

Forma de administración: Vía oral. El contenido del sobre debe disolverse en medio vaso de agua. Se recomienda beber abundante cantidad de líquido durante el día.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Pacientes menores de 12 años

Advertencias y precauciones

La utilización de paracetamol en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más porciones de bebidas alcohólicas –cerveza, vino, licor, al día) puede provocar daño hepático.

En alcohólicos crónicos, no se debe administrar más de 2 g /día de paracetamol repartidos en varias tomas.

En caso de insuficiencia hepática no se excederá de 2 g/ día de paracetamol y el intervalo mínimo entre dosis será de 8 horas.

El uso simultáneo de más de un medicamento que contenga paracetamol, puede dar lugar a cuadros de intoxicación.

Los cuadros tóxicos asociados a paracetamol se pueden producir tanto por la ingesta de una sobredosis única o por varias tomas con dosis excesivas de paracetamol.

Se debe limitar la automedicación con paracetamol cuando se está en tratamiento con anticonvulsivantes debido a que con el uso concomitante de ambos se potencia la hepatotoxicidad y se disminuye la biodisponibilidad del paracetamol, especialmente en tratamientos con dosis altas de paracetamol.

Se han producido comunicaciones de casos de hepatotoxicidad con dosis diarias inferiores a 4 g.

Se recomienda controlar los pacientes asmáticos, sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito ligeras reacciones broncoespásticas cuando se les administra paracetamol (reacción cruzada). Aunque dichas reacciones sólo se manifestaron en una minoría de dichos pacientes, en algunos casos se pueden producir reacciones graves, especialmente cuando se administran dosis altas de paracetamol. Su uso puede aumentar el riesgo de desarrollar asma en niños y adultos.

Se recomienda considerar la relación riesgo-beneficio en pacientes con antecedentes de broncoespasmo o con otra insuficiencia respiratoria grave o inadecuada capacidad para toser, ya que un aumento de la fluidez de las secreciones por la N-Acetilcisteína puede dar lugar a la obstrucción de las vías respiratorias si la expectoración no es

adecuada, aunque esta reacción se produce especialmente en administración por otras vías.

Los mucolíticos, como la N-Acetilcisteína, pueden perturbar la barrera de la mucosa digestiva; en pacientes con úlcera gastroduodenal se deberá evaluar la necesidad de su uso frente al riesgo de hemorragia.

Al inicio del tratamiento la fluidificación y movilización de las secreciones puede obstruir parcialmente los bronquios, lo cual se irá atenuando a lo largo del tratamiento.

En pacientes con deficiencia hereditaria de glutatión, la N-Acetilcisteína puede reducir la producción de eritrocitos por incrementar los niveles de glutatión.

La eventual presencia de olor sulfúreo no indica alteración del preparado, sino que es propia del principio activo N-Acetilcisteína.

Interacciones medicamentosas

Interacciones debidas al paracetamol:

El paracetamol se metaboliza intensamente en el hígado, por lo que puede interaccionar con otros medicamentos que utilicen las mismas vías metabólicas o sean capaces de actuar, inhibiendo o induciendo, tales vías. Algunos de sus metabolitos son hepatotóxicos, por lo que la administración conjunta con potentes inductores enzimáticos (**rifampicina**, determinados **anticonvulsivantes**, etc.) puede conducir a reacciones de hepatotoxicidad, especialmente cuando se emplean dosis elevadas de paracetamol.

Entre las interacciones potencialmente más relevantes pueden citarse las siguientes:

Alcohol etílico: potenciación de la toxicidad del paracetamol, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del paracetamol.

Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina): posible potenciación del efecto anticoagulante, por inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación. No obstante, dada la aparentemente escasa relevancia clínica de esta interacción en la mayoría de los pacientes, se considera la alternativa a la terapéutica analgésica con salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes. Sin embargo, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajas posibles, con monitorización periódica del RIN.

Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona): disminución de la biodisponibilidad del paracetamol así como potenciación de la hepatotoxicidad a sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático.

Diuréticos del asa: Los efectos de los diuréticos pueden verse reducidos, ya que el paracetamol puede disminuir la excreción renal de prostaglandinas y la actividad de la renina plasmática.

Isoniazida: disminución del aclaramiento de paracetamol, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.

Lamotrigina: disminución de la biodisponibilidad de lamotrigina, con posible reducción de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.

Metoclopramida y domperidona: aumentan la absorción del paracetamol en el intestino delgado, por el efecto de estos medicamentos sobre el vaciado gástrico.

Probenecid: incrementa la semivida plasmática del paracetamol, al disminuir la degradación y excreción urinaria de sus metabolitos.

Propranolol: aumento de los niveles plasmáticos de paracetamol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.

Resinas de intercambio iónico (colestiramina): disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por fijación del paracetamol en intestino.

Interacciones debidas a la N-Acetilcisteína:

Antibióticos como amfotericina B, ampicilina sódica, cefalosporinas, lactobionato de eritromicina o algunas tetraciclinas: si se administran junto con N-Acetilcisteína pueden ser físicamente incompatibles o incluso pueden resultar inactivados los antibióticos. En estos casos, se recomienda separar las tomas por lo menos 2 horas.

Antitusivos y sustancias inhibidoras de las secreciones bronquiales (como anticolinérgicos, antihistamínicos): dado que provocan la inhibición del reflejo de la tos o inhiben las secreciones bronquiales, no se recomienda su administración con N-Acetilcisteína ya que pueden dificultar la eliminación de las secreciones.

Carbamazepina: probable disminución de los niveles de carbamazepina. Altas dosis de N-Acetilcisteína pueden incrementar el aclaramiento de carbamazepina y sus metabolitos transformándolos en derivados inactivos, incrementando en el paciente el riesgo de actividad epiléptica, con aparición retardada.

Nitroglicerina: aumento de hipotensión y dolor de cabeza inducido por nitroglicerina. En caso de administración conjunta, se debe monitorizar la tensión y advertir de la posibilidad de dolor de cabeza.

Sales de algunos metales como el **oro, calcio, hierro:** debido al posible efecto quelante de la N-Acetilcisteína, debe tenerse en cuenta que puede reducir la biodisponibilidad de dichas sales. En este caso se recomienda espaciar las tomas al menos 2 horas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del paracetamol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula. La N-Acetilcisteína debe ser utilizada con precaución en pacientes cuya actividad

requiera atención y que hayan observado somnolencia, mareos o hipotensión durante el tratamiento con este fármaco.

Embarazo y lactancia

Debido a su formulación con N-Acetilcisteína, no se recomienda el uso de TOFLUX PLUS en embarazo y lactancia.

Uso en Pediatría

Este medicamento no tiene indicaciones para su administración a niños menores de 12 años, debido a la dosis de paracetamol.

Reacciones Adversas

Relacionadas con el paracetamol:

Las reacciones adversas que más se han informado durante el periodo de utilización de paracetamol son: hepatotoxicidad, toxicidad renal, alteraciones en la fórmula sanguínea, hipoglucemia y dermatitis alérgica.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Reacciones adversas raras (1/10.000 a <1/1.000):

- Trastornos vasculares: Hipotensión
- Trastornos hepatobiliares: Niveles aumentados de transaminasas hepáticas.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Malestar

Reacciones adversas muy raras (<1/10.000):

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, neutropenia, anemia hemolítica.
- Trastornos renales y urinarios: Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Reacciones cutáneas graves.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Hipoglucemia.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico.

Frecuencia no establecida trastornos del sistema nervioso: Cefaleas inducidas por el abuso de analgésicos.

Relacionadas con la N-Acetilcisteína:

Durante el periodo de utilización de la N-Acetilcisteína se han notificado las siguientes reacciones adversas cuya frecuencia en su administración por vía oral no se ha podido establecer con exactitud.

Las notificadas con más frecuencia son:

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: asma, broncoespasmo, broncoconstricción, tos excesiva que puede ser debida a la repentina fluidificación y movilización de las secreciones, que pueden obstruir parcialmente los bronquios, opresión en el pecho o dificultad respiratoria, rinorrea, y más raramente hemorragia pulmonar; estos efectos adversos aparecen más probablemente en administración por otras vías.

Trastornos gastrointestinales: diarrea, irritación gastrointestinal, náuseas, vómitos, malestar gástrico.

Las notificadas con menor frecuencia son:

- Trastornos del sistema nervioso: somnolencia, mareo, cefaleas, alteraciones en la marcha.
- Trastornos del sistema inmunológico: raramente urticaria generalizada acompañada a veces por fiebre moderada.

Sobredosificación

Paracetamol:

La sintomatología por sobredosis incluye mareos, vómitos, pérdida de apetito, ictericia, dolor abdominal e insuficiencia renal y hepática. Si se ha ingerido una sobredosis debe tratarse rápidamente al paciente en un centro médico, aunque no haya síntomas o signos significativos ya que, aunque éstos puedan causar la muerte, a menudo no se manifiestan inmediatamente después de la ingestión, sino a partir del tercer día. Puede producirse la muerte por necrosis hepática. Asimismo, puede aparecer fallo renal agudo.

La sobredosis de paracetamol se evalúa en cuatro fases, que comienzan en el momento de la ingestión de la sobredosis:

- **FASE I** (12-24 horas): náuseas, vómitos, diaforesis y anorexia;
- **FASE II** (24-48 horas): mejoría clínica, comienzan a elevarse los niveles de AST, ALT, bilirrubina y protrombina
- **FASE III** (72-96 horas): pico de hepatotoxicidad; pueden aparecer valores de 20.000 para la AST
- **FASE IV** (7-8 días): recuperación.

Puede aparecer hepatotoxicidad. La mínima dosis tóxica es 6 g en adultos y más de 100 mg/Kg de peso en niños. Dosis superiores a 20-25 g son potencialmente fatales.

Los síntomas de la hepatotoxicidad incluyen náuseas, vómitos, anorexia, malestar, diaforesis, dolor abdominal y diarrea. La hepatotoxicidad no se manifiesta hasta pasadas 48-72 horas después de la ingestión. Si la dosis ingerida fue superior a 150 mg/Kg o no puede determinarse la cantidad ingerida, hay que obtener una muestra de paracetamol sérico a las 4 horas de la ingestión. En el caso de que se produzca hepatotoxicidad, realizar un estudio de la función hepática y repetir el estudio con intervalos de 24 horas. El fallo hepático puede desencadenar en cefalopatía, coma y muerte.

Niveles plasmáticos de paracetamol superiores a 300 µg/ml, encontrados a las 4 horas de la ingestión, se han asociado con el daño hepático producido en el 90% de los pacientes. Éste comienza a producirse cuando los niveles plasmáticos de paracetamol a las 4 horas son inferiores a 120 µg/ml o menores de 30 µg/ml las 12 horas de la ingestión.

La ingestión crónica de dosis superiores a 4 g/día pueden dar lugar a hepatotoxicidad transitoria. Los riñones pueden sufrir necrosis tubular, y el miocardio puede resultar lesionado.

Tratamiento: en todos los casos se procederá a aspiración y lavado gástrico, preferiblemente dentro de las 4 horas siguientes a la ingestión.

Existe un **antídoto específico** para la toxicidad producida por paracetamol: la N-Acetilcisteína. Se recomiendan 300 mg/kg de peso corporal de N-Acetilcisteína durante un período de 21 horas.

La N-Acetilcisteína se administra mediante perfusión intravenosa preferentemente utilizando como solución de perfusión glucosa al 5 %, aunque es posible utilizar cloruro de sodio al 0,9% si la solución de glucosa al 5 % no resultara aconsejable.

La perfusión debe realizarse lentamente para reducir el riesgo de efectos adversos.

La dosis debe calcularse utilizando el peso real del paciente para determinar el volumen total de solución.

N-Acetilcisteína:

En caso de ingestión masiva, se puede producir una intensificación de los efectos adversos, fundamentalmente de tipo gastrointestinal; se recomienda aplicar tratamiento sintomático. Se mantendrán las vías respiratorias libres de secreciones, recostando al paciente y practicando aspiración bronquial. Si se estima necesario, se realizará un lavado gástrico (si no han transcurrido más de 30 minutos después de la ingestión).

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 / 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.

Presentación

Envases con 8, 16, 500 y 1.000 sobres, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Fecha de última revisión: ../../..

Forma de conservación

- Conservar en lugar seco a temperatura entre 15 y 30 °C
- Mantener alejado del alcance de los niños.
- Una vez reconstituido el producto debe administrarse inmediatamente.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires



SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

TOFLUX PLUS

N-ACETILCISTEÍNA 200 mg

PARACETAMOL 500 mg

Granulado

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 8 sobres.

Fórmula

Cada sobre de granulado contiene: N-acetilcisteína 200,0 mg; Paracetamol 500,0 mg;
Excipientes: Sabor tutti frutti; Povidona K-30; Croscarmelosa sódica; Laurilsulfato de sodio; Ácido cítrico anhidro; Sabor vainilla polvo; Laca aluminica Punzó 4R; Hidroxipropilcelulosa; Sucralosa; Manitol

Posología: ver prospecto interno.

Forma de conservación

- Conservar en lugar seco a temperatura entre 15 y 30 °C
- Mantener alejado del alcance de los niños.
- Una vez reconstituido el producto debe administrarse inmediatamente.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nota: el mismo rotulo llevaran los envases con 16, 500 y 1.000 sobres, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Lote:

Vencimiento:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

TOFLUX PLUS

N-ACETILCISTEÍNA 200 mg

PARACETAMOL 500 mg

Granulado

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 8 sobres.

Fórmula

Cada sobre de granulado contiene: N-acetilcisteína 200,0 mg; Paracetamol 500,0 mg;
Excipientes: Sabor tutti frutti; Povidona K-30; Croscarmelosa sódica; Laurilsulfato de sodio; Ácido cítrico anhidro; Sabor vainilla polvo; Laca aluminica Punzó 4R; Hidroxipropilcelulosa; Sucralosa; Manitol

Posología: ver prospecto interno.

Forma de conservación

- Conservar en lugar seco a temperatura entre 15 y 30 °C
- Mantener alejado del alcance de los niños.
- Una vez reconstituido el producto debe administrarse inmediatamente.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nota: el mismo rotulo llevaran los envases con 16, 500 y 1.000 sobres, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Lote:

Vencimiento:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



28 de agosto de 2018

DISPOSICIÓN N° 8646

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

CERTIFICADO N° 58796

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000041-18-1

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
ACETILCISTEINA 200 mg - PARACETAMOL 500 mg - GRANULADO	653526

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelen
CUIL 27319639956



Buenos Aires, 23 DE AGOSTO DE 2018.-

DISPOSICIÓN N° 8646

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58796

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C

N° de Legajo de la empresa: 6542

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: TOFLUX PLUS

Nombre Genérico (IFA/s): ACETILCISTEINA - PARACETAMOL

Concentración: 200 mg - 500 mg

Forma farmacéutica: GRANULADO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

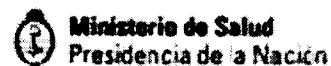
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
ACETILCISTEINA 200 mg - PARACETAMOL 500 mg

Excipiente (s)
HIDROXIPROPILCELULOSA 12 mg
SABOR TUTTI FRUTTI 100 mg
POVIDONA K 30 200 mg
CROSCARMELOSA SODICA 120 mg
LAURIL SULFATO DE SODIO 24 mg
ACIDO CITRICO ANHIDRO 150 mg
SABOR VAINILLA EN POLVO 10 mg
ROJO PUNZO 4 R (LACA ALUMINICA) 10 mg
SUCRALOSA 45,6 mg
MANITOL 2628,4 mg

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

Envase Primario: SOBRE PAPEL-PE-ALU-PE

Contenido por envase primario: ENVASES CONTENIENDO 4 GRAMOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 8 SOBRES

ENVASES CONTENIENDO 16 SOBRES

ENVASES CONTENIENDO 500 SOBRES

ENVASES CONTENIENDO 1000 SOBRES

Presentaciones: 8, 16, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: UNA VEZ RECONSTITUIDO EL PRODUCTO DEBE ADMINISTRARSE INMEDIATAMENTE.

FORMA RECONSTITUIDA

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

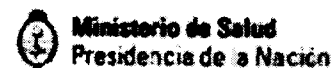
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C:101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAT), CABA

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



Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: N02BE01 - R05CB01

Acción terapéutica: Mucolítico, analgésico, antitérmico.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Alivio sintomático en resfrío común y procesos gripales que cursen con o sin fiebre, dolor leve o moderado y secreciones mucosas espesas. TOFLUX PLUS está indicado en adultos y adolescentes mayores de 12 años.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	12485/17	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	12485/17	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	12485/17	CALLE 5 N° 186	PILAR - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	12485/17	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	12485/17	CALLE 5 Nº 186	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000041-18-1



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAT), CABA

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