



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°

3942

BUENOS AIRES, **08 JUL 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-018376-09-9 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS BAGO 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 Art. 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°

3042

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°

3942

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 DIOXAFLEX COMPLEX y nombre/s genérico/s DICLOFENAC + VITAMINA B1, B6 Y B12, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIOS BAGO 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"

DISPOSICIÓN N°

3942

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. Inscribese 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°:1-0047-0000-018376-09-9

DISPOSICIÓN N°:

3942

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°:

3942

Nombre comercial: DIOXAFLEX COMPLEX

Nombre/s genérico/s: DICLOFENAC + VITAMINA B1, B6 Y B12

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: CALLE 4 N° 1429, LA PLATA, PROVINCIA DE BUENOS
AIRES.

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

Forma farmacéutica: INYECTABLE.

Nombre Comercial: DIOXAFLEX COMPLEX.

Clasificación ATC: M01BB55.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE CORTA DURACION DE CUADROS
INFLAMATORIOS CON COMPONENTE NEURITICO: LUMBALGIAS,
CERVICALGIAS, BRAQUIALGIAS, RADICULITIS, NEUROPATIAS PERIFERICAS DE
DIVERSO ORIGEN COMO POR EJEMPLO NEURALGIAS FACIALES, NEURALGIA
DEL TRIGEMINO, NEURALGIA INTERCOSTAL, NEURALGIA HERPETICA,
NEUROPATIA ALCOHOLICA, NEUROPATIA DIABÉTICA, SINDROME DEL TUNEL
CARPIANO, FIBROMIALGIA, ESPONDILITIS. SU ADMINISTRACION ESTA



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

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

3942

RESERVADA PRINCIPALMENTE PARA LOS CASOS AGUDOS SERIOS Y CUANDO LA VIA ORAL NO ES VIABLE O NO SE LA CONSIDERE DE PRIMERA ELECCIÓN.

CADA AMPOLLA CONTIENE:

CADA AMPOLLA CONTIENE:

Concentración/es: 75 mg. de DICLOFENAC SODICO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DICLOFENAC SODICO 75 mg.

Excipientes: POLIETILENGLICOL 400 1680 mg, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 3 ml.

CADA FRASCO AMPOLLA CONTIENE:

Concentración/es: 100 mg. de TIAMINA CLORHIDRATO, 100 mg de PIRIDOXINA CLORHIDRATO, 9,934 mg de HIDROXOCOBALAMINA COMO SULFATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TIAMINA CLORHIDRATO 100 mg, PIRIDOXINA CLORHIDRATO 100 mg, HIDROXOCOBALAMINA COMO SULFATO 9,934 mg.

Excipientes:

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Vía/s de administración: INTRAMUSCULAR

Envase/s Primario/s: AMPOLLA DE VIDRIO (1) AMBAR

Presentación: ENVASES CON 3, 6, 10 Y 100 FRASCOS AMPOLLA CON SUS CORRESPONDIENTES AMPOLLAS, SIENDO LA ULTIMA DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 3, 6, 10 Y 100 FRASCOS AMPOLLA CON SUS CORRESPONDIENTES AMPOLLAS, SIENDO LA ULTIMA DE USO



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

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

HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EL PRODUCTO A UNA TEMPERATURA NO
MAYOR DE 25 °C. NO CONSERVAR EN HELADERA.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°:

3942



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 II

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

3942


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

PROYECTO DE PROSPECTO**Dioxaflex Complex****Diclofenac****Vitaminas B1, B6, B12****FORMA FARMACÉUTICA: Inyectable**

Industria Argentina

CONDICIÓN DE EXPENDIO: EXPENDIO BAJO RECETA**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

Cada frasco-ampolla contiene:

Hidroxocobalamina (como Hidroxocobalamina Sulfato) (Vit. B12)(*).....	9,934 mg
Tiamina Clorhidrato (Vit. B1)	100,000 mg
Piridoxina Clorhidrato (Vit. B6).....	100,000 mg

(*) 9,934 mg de Hidroxocobalamina es equivalente a 10,000 mg de Cianocobalamina

Cada ampolla contiene:

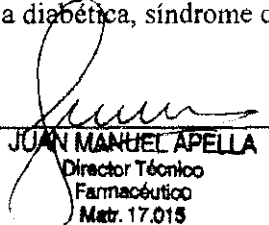
Diclofenac Sódico	75,000 mg
Excipientes:	
Polietilenglicol 400	1680,000 mg
Agua para Inyectables c.s.p.	3,000 ml

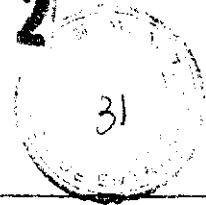
ACCIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico, antiinflamatorio, antineurítico.

INDICACIONES

Tratamiento sintomático de corta duración de cuadros inflamatorios con componente neurítico: lumbalgias, cervicalgias, braquialgias, radiculitis, neuropatías periféricas de diverso origen como por ejemplo, neuralgias faciales, neuralgia del trigémino, neuralgia intercostal, neuralgia herpética, neuropatía alcohólica, neuropatía diabética, síndrome del túnel carpiano, fibromialgia, espondilitis.


JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015



Su administración está reservada principalmente para los casos agudos serios y cuando la vía oral no es viable o no se la considera de primera elección.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción Farmacológica

Dioxaflex Complex contiene como uno de sus principios activos Diclofenac, nombre químico ácido 2-6-aminofenilacético, en su forma sódica, un antiinflamatorio no esteroide (AINE) derivado del ácido fenilacético con intensa acción antiinflamatoria y analgésica.

El mecanismo de su acción farmacológica resulta en parte de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y de su liberación durante el proceso inflamatorio. En este sentido, el Diclofenac inhibe ambas isoenzimas ciclooxigenasas conocidas actualmente (COX-1 y COX-2). Se ha informado que el Diclofenac en altas concentraciones inhibe la formación de metabolitos del ácido araquidónico, incluyendo leucotrienos y de ácido 5-hidroxiicosatetraenoico (5-HETE). Además, puede inhibir la migración de leucocitos, incluyendo leucocitos polimorfonucleares, hacia el sitio de la inflamación e inhibe la agregación de plaquetas inducida por ADP y colágeno. Diclofenac impide la liberación de enzimas lisosomales a partir de leucocitos polimorfonucleares e inhibe la producción de superóxido y la quimiotaxis leucocitaria.

Su efecto analgésico se relaciona con la disminución de los mediadores de la vía nociceptiva, bloqueando la generación de impulsos a nivel periférico. Asimismo se postula una acción central, de mecanismo no opioide, a nivel hipotalámico.

Posee además un efecto antipirético vinculado con la disminución de la actividad de las prostaglandinas a nivel hipotalámico, en el centro termorregulador, favoreciendo la pérdida de calor.

La Tiamina se combina con trifosfato de adenosina (ATP) y forma una coenzima, el pirifosfato de tiamina (difosfato de tiamina, cocarboxilasa), que es necesaria para el metabolismo de los hidratos de carbono.

La Piridoxina se convierte en los eritrocitos en fosfato de piridoxal y, en una cantidad menor, en fosfato de piridoxamina, que actúa como coenzima en varios procesos metabólicos de proteínas, hidratos de carbono y lípidos. La Piridoxina está implicada en

JUAN MANUEL APPELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015

la conversión del triptofano a ácido nicotínico o a serotonina, descomposición de glicógeno a glucosa-1-fosfato, conversión de glioxilato en glicina, síntesis del ácido gama-aminobutírico (GABA) en el SNC y síntesis de protoporfirina constituyente de la hemoglobina.

La Hidroxocobalamina actúa como coenzima en varias funciones metabólicas, incluyendo el metabolismo de los lípidos e hidratos de carbono y en la síntesis de las proteínas. Es necesaria en el crecimiento, replicación celular, hematopoyesis y en la síntesis de las nucleoproteínas y mielina, debido, en gran parte, a sus efectos sobre el metabolismo de la metionina, ácido fólico y ácido malónico. A dosis elevadas (farmacológicas), la experimentación clínica ha demostrado un marcado efecto antineurítico.

Farmacocinética

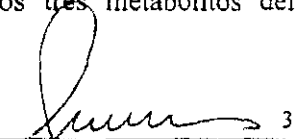
Las concentraciones plasmáticas máximas de Diclofenac se alcanzan aproximadamente a los 20 minutos de su administración intramuscular. El área bajo la curva concentración plasmática-tiempo que se obtiene luego de la inyección intramuscular es casi el doble de la que se obtiene por vía oral con dosis idénticas. La unión del Diclofenac a las proteínas plasmáticas es de más del 99% y su volumen de distribución es de 0,12-0,17 l/kg.

Dos horas después de alcanzar la concentración plasmática máxima, la concentración en el líquido sinovial supera a la plasmática, manteniéndose esta relación hasta 12 horas después de su administración. En el líquido sinovial el tiempo medio de eliminación es 3 a 6 horas. El *clearance* sistémico total del Diclofenac en plasma asciende a 263 ± 56 ml/min. El tiempo medio de eliminación es de 1-2 horas.

Diclofenac es metabolizado por el hígado y excretado por vía biliar y renal, principalmente como metabolitos en forma de glucuronatos o sulfatos. Solamente un 1% de la dosis eliminada por la orina corresponde a Diclofenac libre; los conjugados representan un 5-10% de la dosis recuperada en orina. Menos del 5% de la dosis se elimina por la bilis.

El metabolito principal en humanos es el 4-hidroxiciclofenac, y constituye aproximadamente el 40% de la dosis total excretada. Otros tres metabolitos del




JUAN MANUEL APELLA 3
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015

Diclofenac (3-hidroxi, 5-hidroxi, 4-5-dihidroxiclofenac) representan alrededor del 10-20% de la dosis eliminada en orina.


La eliminación del Diclofenac y de sus metabolitos es rápida: alrededor del 40% de la dosis administrada se elimina durante las primeras 12 horas posteriores a la administración.

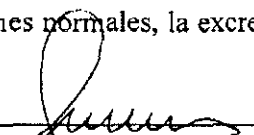
Los parámetros farmacocinéticos del Diclofenac se mantienen constantes después de la administración repetida en pacientes sanos, pero en pacientes con insuficiencia renal el fármaco y/o sus metabolitos pueden presentar acumulación (aunque sin significación clínica). Los pacientes con alteración de la función hepática (hepatitis crónica, cirrosis sin descompensación portal) presentan cinética y metabolización del fármaco similares a las de los sujetos sanos.

La Tiamina se metaboliza en el hígado y se elimina por vía renal (casi completamente como metabolitos). Las cantidades superiores a las necesidades diarias se excretan en la orina como producto inalterado y metabolitos. La Piridoxina se metaboliza en el hígado y se elimina por vía renal (casi totalmente como metabolitos). El excedente, después de cubrir las necesidades diarias, se excreta en la orina, en su mayoría inalterado.

Cuando se inyecta por vía intramuscular, la Hidroxocobalamina se absorbe en forma completa, obteniéndose los niveles plasmáticos máximos aproximadamente 1 hora después de su administración. Una vez en la circulación sistémica, la Hidroxocobalamina se une a proteínas transportadores específicas, las transcobalaminas. Se han determinado tres transcobalaminas (transcobalaminas I, II y III). La Hidroxocobalamina fijada a la transcobalamina abandona rápidamente el plasma y se distribuye con preferencia en las células del parénquima hepático. En el adulto, hasta el 90% de las reservas de Hidroxocobalamina se encuentran en el hígado.

La bilis es la principal vía de excreción de la Hidroxocobalamina. Las dos terceras partes de la Hidroxocobalamina se excretan por vía biliar y se reabsorben luego por la mucosa ileal, formándose de este modo un ciclo enterohepático. El resto es eliminado por las materias fecales, pudiendo aumentar la cantidad de Hidroxocobalamina en las mismas por la descamación de las células epiteliales del tubo digestivo y también por la síntesis efectuada por las bacterias presentes en el colon. En condiciones normales, la excreción




JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015

de Hidroxocobalamina por la orina es muy escasa. Al aumentar progresivamente las dosis administradas, la filtración glomerular se torna cada vez más importante.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis se establecerá individualmente de acuerdo con el criterio médico y cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación se aconseja:

Dosis habitual: 1 frasco-ampolla por día, durante 2 a 3 días, por vía intramuscular profunda.

Dosis máxima: 1 frasco-ampolla cada 12 horas, por vía intramuscular profunda, durante un tiempo máximo de 2 días.

De ser necesario se puede continuar el tratamiento por vía oral.

Modo de Preparación

Introducir el contenido de la ampolla en el frasco-ampolla y agitar hasta disolución total.

Una vez preparado, el inyectable debe ser usado inmediatamente.

Modo de Aplicación

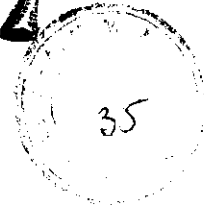
Para disminuir al mínimo los riesgos de molestias en el lugar de inyección o efectos adversos locales, se recomienda cumplimentar cuidadosamente las reglas de aplicación de inyectables, en especial:

- Cuidadosa asepsia del sitio de aplicación.
- Cuidar la asepsia durante la manipulación.
- Aplicar lo más profundamente posible.
- Inyectar en forma lenta.
- Masajear suavemente la zona para facilitar la distribución del líquido.

CONTRAINDICACIONES

Antecedentes de alergia a alguno de los componentes del producto.

Úlcera gastrointestinal activa. Insuficiencia hepática y/o renal severa. Insuficiencia cardíaca severa no controlada. Pacientes asmáticos con antecedentes de precipitación de ataques agudos de asma, rinitis o urticaria por parte de ácido acetilsalicílico u otros fármacos con acción inhibitoria sobre la síntesis de prostaglandinas. Alteraciones de la



hemostasia o en pacientes anticoagulados. Policitemia vera. Enfermedad temprana de Leber (atrofia hereditaria del nervio óptico). Psoriasis. Pacientes que reciben levodopa en monoterapia (ver "Interacciones"). Embarazo. Lactancia. Niños.

ADVERTENCIAS

Efectos gastrointestinales asociados al tratamiento con AINE

Se recomienda una estrecha vigilancia médica de los pacientes con antecedentes de úlcera péptica y hemorragia gastrointestinal.

Se aconseja tener precaución en pacientes tratados crónicamente con Diclofenac, por la posibilidad de generarse enfermedad úlcero péptica y hemorragias digestivas y perforaciones, aún en ausencia de síntomas característicos previos del tracto digestivo superior.

Los gerontes o pacientes debilitados, parecen tolerar menos las úlceras o hemorragias que otros individuos y la mayoría de los eventos adversos gastrointestinales de extrema gravedad se producen en esta población etaria.

En caso de hemorragia gastrointestinal o de úlcera, interrumpir inmediatamente el tratamiento.

Efectos hepáticos

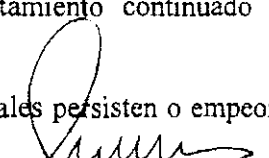
Pueden presentarse alteraciones en una o más pruebas hepáticas. Estas anomalías de laboratorio pueden progresar, permanecer sin cambios o ser transitorias.

Para el monitoreo de la lesión hepática, se recomienda el seguimiento de la transaminasa glutámico pirúvica (TGP).

Se observaron elevaciones de transaminasas con mayor frecuencia en pacientes artrósicos que en aquellos con artritis reumatoidea. Además de las elevaciones enzimáticas, reportadas en ensayos clínicos a los sistemas de farmacovigilancia, se han comunicado raros casos de reacciones hepáticas más severas, incluyendo compromiso hepatocelular con y sin ictericia.

En base a la experiencia clínica, se debería controlar las transaminasas dentro de la cuarta a octava semana, luego de haber iniciado un tratamiento continuado con Diclofenac.

Como ocurre con otros AINE, si las pruebas hepáticas anormales persisten o empeoran,


JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015

aparecieran los signos clínicos y/o síntomas relacionados con enfermedad hepática (por ej. náuseas, vómitos, fatiga, prurito, ictericia, *rash*, eosinofilia), el tratamiento debe ser precautoriamente discontinuado.

Reacciones anafilactoides

Como ocurre con otros AINE las reacciones anafilactoides, pueden ocurrir en pacientes sin exposición anterior a los componentes del producto.

No se recomienda su administración a pacientes con alergia a la aspirina o a otros AINE. La alergia típica ocurre en pacientes asmáticos, quienes experimentan rinitis con o sin pólipos nasales o quienes manifiestan broncoespasmo severo, luego de la ingesta de aspirina u otro AINE. Se han reportado reacciones extremadamente graves en tales pacientes.

Enfermedad renal avanzada

En casos de enfermedad renal avanzada, todo tratamiento con AINE debe solamente iniciarse bajo estricto control de la función renal.

Embarazo

Particularmente en la última etapa del embarazo, se recomienda evitar la administración de AINE, debido al riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso.

PRECAUCIONES

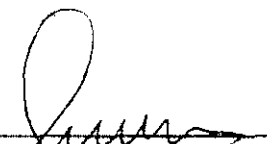
Generales

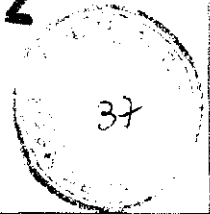
Dioxaflex Complex no debe ser usado concomitantemente con otros productos que contengan similares principios activos u otros AINE.

Previamente a su administración deben adoptarse medidas de precaución adecuadas, teniendo en cuenta si el paciente ha presentado reacciones de hipersensibilidad.

Retención hidrosalina y edemas

Diverso grado de retención hidrosalina incluso con edemas se ha observado en asociación con el uso de antiinflamatorios, por lo que se recomienda precaución, especialmente en pacientes con antecedentes de descompensación cardíaca, hipertensión u otra patología que predisponga a retención hidrosalina.


JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015



Efectos renales

Los pacientes con mayor riesgo de presentar efectos adversos son aquellos con alteración previa de la función renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, aquellos bajo tratamiento diurético y los ancianos en general.

En pacientes tratados con Diclofenac raramente se han reportado casos aislados de nefritis intersticial y necrosis papilar.

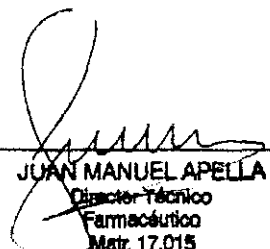
Una forma secundaria de compromiso renal, asociada con el uso de AINE se observa en pacientes con alteraciones tales como: reducción en el flujo plasmático renal o volumen sanguíneo, donde las prostaglandinas renales tienen un rol de soporte en el mantenimiento de la perfusión renal. En esos pacientes, la administración de un AINE resulta en un descenso dependiente de la dosis en la síntesis de prostaglandinas y secundariamente en una reducción del flujo plasmático renal, el cual puede precipitar una insuficiencia renal, cuya recuperación puede requerir la discontinuación del tratamiento.

Se han reportado casos aislados de insuficiencia renal significativa en pacientes que recibieron Diclofenac durante la etapa posterior al inicio de la comercialización, pero no se la observó en más de 4000 pacientes en ensayos clínicos internacionales, durante los cuales los valores séricos de creatinina fueron rigurosamente vigilados.

Hubo solamente 11 pacientes (0,3%) en los cuales los valores séricos de creatinina y urea fueron mayores a 2 mg/dl y 40 mg/dl, respectivamente, mientras se les administraba Diclofenac. Debido a que los metabolitos del Diclofenac se eliminan primariamente por vía urinaria, es aconsejable vigilar estrictamente y eventualmente ajustar la dosis, a los pacientes bajo tratamiento con esta asociación, especialmente a los que presentan alteración significativa de la función renal.

Porfiria

Debería evitarse el uso de Diclofenac en pacientes con porfiria hepática, dado que, al igual que con otros AINE, existe la posibilidad de desencadenar crisis de esta patología, presumiblemente a través de la inducción de la sintetasa del precursor porfirínico, ácido delta-aminolevulínico.



JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015

Meningitis aséptica

Como con otros AINE se ha observado en muy raras ocasiones meningitis aséptica con fiebre y coma en pacientes tratados con Diclofenac. Si bien lo más probable es que esto ocurra en pacientes con *lupus* eritematoso sistémico u otras enfermedades del tejido conectivo, siempre que se presenten signos o síntomas de meningitis en un paciente en tratamiento con Diclofenac, deberá considerarse la posibilidad de que ésta se relacione con la administración del fármaco.

Asma pre-existente

Aproximadamente 10% de los pacientes con asma pueden padecer crisis asmáticas desencadenadas por la aspirina (asma aspirinosensible). El uso de aspirina en pacientes con asma aspirinosensible, se ha asociado con episodios de broncoespasmo, algunos incluso de extrema gravedad. Dado que en pacientes aspirinosensibles se han reportado reacciones cruzadas con otros AINE, incluso broncoespasmo, el Diclofenac no debe administrarse a pacientes con esta sensibilidad a la aspirina y debe utilizarse con precaución en todos los pacientes con asma pre-existente.

Otras precauciones

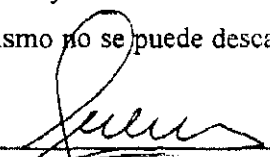
La actividad farmacológica del Diclofenac puede disminuir tanto la fiebre como la inflamación y por lo tanto reducir su utilidad como signos diagnósticos de determinadas patologías.

Se han reportado visión borrosa y disminuida, escotomas y/o alteración en la visión de los colores. Si un paciente desarrolla dichas alteraciones, mientras recibe Diclofenac, se debe discontinuar el fármaco y someter al paciente a exámenes oftalmológicos.

En pacientes tratados con AINE, especialmente durante tratamientos prolongados, es aconsejable evaluar periódicamente los parámetros hematológicos a fin de detectar oportunamente la eventualidad de anemia u otras alteraciones asociadas a su uso.

Interacciones***Diclofenac***

Aspirina y otros AINE: administración concomitante desaconsejada debido al efecto aditivo de nefropatía e irritación gástrica de la aspirina. Asimismo no se puede descartar


JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015

la posibilidad de una disminución de los efectos farmacológicos, en relación con su desplazamiento de la unión proteica y aumento de su metabolización.

Anticoagulantes: si bien los estudios no han mostrado interacción significativa con anticoagulantes del tipo de la warfarina, se recomienda precaución, ya que tal interacción ha sido comprobada con otros AINE. Debido a que las prostaglandinas desempeñan un rol importante en la hemostasia y los AINE a su vez afectan la función plaquetaria, el tratamiento anticoagulante oral concomitante con todos los AINE, incluido Diclofenac, requiere una estricta vigilancia de los pacientes, para evaluar la necesidad de ajustar la dosis de los anticoagulantes.

Digoxina - metotrexato - ciclosporina: Diclofenac, al igual que otros AINE, puede afectar las prostaglandinas renales e incrementar las reacciones adversas de ciertos fármacos. La administración de Diclofenac o el aumento de la dosis administrada puede incrementar las concentraciones séricas de digoxina y metotrexato, y aumentar los efectos adversos renales de ciclosporina, particularmente si la función renal está alterada. En el caso de la digoxina, puede ser necesario controlar los niveles séricos.

Se recomienda precaución con el uso de AINE 24 horas antes o después de un tratamiento con metotrexato, debido a que pueden elevarse la concentración sérica y la toxicidad de este último.

Litio: el Diclofenac puede disminuir la depuración renal de litio y elevar los niveles plasmáticos del mismo, con el consiguiente riesgo aumentado de efectos adversos.

Hipoglucemiantes orales: el Diclofenac no altera el metabolismo de la glucosa en sujetos normales ni altera los efectos de agentes hipoglucemiantes orales. No obstante, sin relación de causalidad establecida, se han reportado en la etapa poscomercialización, casos aislados en los cuales hubo tanto aumento como disminución del efecto de la insulina y de hipoglucemiantes orales durante el tratamiento concomitante.

Diuréticos: el Diclofenac, así como otros AINE, puede reducir su acción natriurética prostaglandino-dependiente e inhibir el aumento de la actividad plasmática de renina luego de su administración, pudiendo asociarse con incremento de los niveles séricos de potasio, esto último en forma más acentuada con diuréticos ahorradores de potasio.

Antibióticos del grupo de las quinolonas: se han reportado casos aislados de convulsiones que pueden deberse a la asociación de éstas a AINE.

Otros fármacos: en pequeños grupos de pacientes, la administración conjunta de azatioprina, sales de oro, cloroquina, D-penicilamina, prednisolona, dioxilina, o digitoxina no afectó significativamente los niveles máximos ni los valores del área bajo la curva (ABC) de Diclofenac. En pacientes bajo tratamiento crónico con fenobarbital, se han reportado reacciones adversas por barbitúricos, luego del inicio del tratamiento con Diclofenac

Interacciones con pruebas de laboratorio: efectos sobre la coagulación sanguínea: todo fármaco inhibidor de la prostaglandinsintetasa puede interferir con la función plaquetaria en cierto grado. Las modificaciones descritas en algunas de las pruebas de la coagulación en asociación con el uso de los principios activos parecen carecer de importancia clínica; no obstante se recomienda una cuidadosa observación a fin de detectar eventuales alteraciones significativas.

Tiamina

Tiosemicarbazona y el 5-fluorouracilo: anulan su acción.

Piridoxina

Cloranfenicol, cicloserina, hidralazina, corticoides, azatioprina, clorambucilo, ciclofosfamida, ciclosporina, mercaptopurina, isoniazida y penicilamina: pueden actuar como antagonistas de la Piridoxina y producir anemia o neuritis periférica o aumento de su excreción urinaria.

Estrógenos: pueden aumentar las necesidades de Piridoxina.

Levodopa: no se recomienda su uso concomitante ya que puede inhibirse el efecto antiparkinsoniano de la levodopa (esto no ocurre con la asociación carbidopa-levodopa).

Hidroxocobalamina

Ácido ascórbico: posible pérdida del efecto de la Hidroxocobalamina.

Ácido paraaminosalicílico: disminución de los efectos terapéuticos de la Hidroxocobalamina.

Prednisona: potenciación del efecto de la Hidroxocobalamina en anemia perniciosa.

Formulaciones de potasio de liberación prolongada, colestiramina, colchicina, neomicina, aminosalicilatos: pueden reducir la absorción de vitamina B12.

Ácido fólico: en dosis elevadas y continuas, puede reducir las concentraciones de Hidroxocobalamina en sangre.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad

Estudios a largo plazo de carcinogenicidad en ratas a las que se administró Diclofenac Sódico a más de 2 mg/kg/día han revelado que no se incrementa significativamente la incidencia de tumores. Hubo un pequeño incremento en la presencia de fibroadenoma mamario en ratas con dosis de 0,5 mg/kg/día, pero el incremento no fue significativo para este tipo de tumor.

Un estudio de 2 años de carcinogenicidad realizado en ratones empleando Diclofenac a dosis por encima de 0,3 mg/kg/día en machos y 1 mg/kg/día en hembras, no reveló ningún potencial oncogénico.

El Diclofenac no mostró actividad mutagénica en distintas pruebas *in vitro* e *in vivo*, incluyendo estudios cromosómicos y de anomalía nuclear; administrado a ratas machos y hembras a una dosis de 4 mg/kg/día no afectó la fertilidad.

Embarazo, efectos teratogénicos

Los estudios de reproducción que han sido realizados en ratones a los que se les administró Diclofenac (más de 20 mg/kg/día) y en ratas y conejos (más de 10 mg/kg/día para ratas y 80 mg para conejos) no han revelado evidencia de teratogenicidad, toxicidad materna ni fetal.

En ratas, la toxicidad no fue asociada con distocia, gestación prolongada, peso o crecimiento fetal reducido o sobrevida fetal reducida.

El Diclofenac demostró atravesar la barrera placentaria en ratones y ratas.

No existen sin embargo, estudios adecuados en mujeres embarazadas.

Los estudios en reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta humana, por lo tanto este producto no debería utilizarse durante el embarazo, a menos que los beneficios para la madre justifiquen el potencial riesgo para el feto.

Un riesgo para el feto lo constituye la posibilidad de cierre prematuro del conducto arterioso asociado al uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, por lo que Diclofenac debe ser evitado en la última etapa del embarazo.

Parto y alumbramiento

No se conocen efectos del Diclofenac sobre el trabajo de parto y alumbramiento en mujeres embarazadas. Sobre la base de lo que ocurre con otros AINE, no es posible descartar totalmente que el Diclofenac pueda inhibir las contracciones uterinas y demorar el nacimiento.

Lactancia

Debido a las reacciones adversas potenciales que el producto puede ocasionar en los lactantes, se deberá discontinuar la lactancia o la administración del fármaco, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en este grupo etario.

Uso en geriatría

Más de 6000 pacientes han sido tratados con Diclofenac en ensayos clínicos, 31% de los cuales fueron gerontes de más de 65 años de edad.

No hubo diferencias en conjunto observadas entre eficacia, eventos adversos o perfiles cinéticos de gerontes comparados con adultos jóvenes. Como con otros AINE, es probable que los ancianos posean menor tolerancia a las reacciones adversas que los jóvenes. Se recomienda utilizar la menor dosis efectiva.

REACCIONES ADVERSAS

A las dosis terapéuticas el producto es generalmente bien tolerado. Se han descrito las siguientes reacciones adversas:

Ocasionales: incidencia 1-10 %

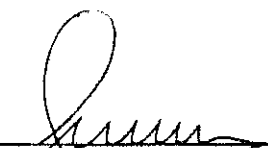
Generales: dolor abdominal, cefalea, retención hidrosalina, distensión abdominal.

Gastrointestinales: diarrea, constipación, dispepsia, náusea, flatulencia, alteración de pruebas hepáticas. en < 3% úlcera péptica con o sin perforación y/o sangrado.

Sistema Nervioso: vértigo.

Piel: rash, prurito.

Sentidos: tinnitus.



JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015

Raras: incidencia < 1%

Generales: malestar general, edema de párpados, labios y lengua, fotosensibilidad, reacciones anafilactoides, casos aislados de anafilaxia.

Cardiovasculares: hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva.

Gastrointestinales: vómitos, ictericia, melena, estomatitis, sequedad de mucosas, hepatitis, pancreatitis. Aisladamente: lesiones esofágicas, necrosis hepática, cirrosis, síndrome hepatorenal, colitis ulcerativa o proctocolitis de Crohn. Casos aislados de hepatitis fulminante.

Hematológicas: disminución de la hemoglobina, leucopenia, trombocitopenia, púrpura. Aisladamente: eosinofilia, anemia, agranulocitosis.

Sistema Nervioso: insomnio / somnolencia, depresión, ansiedad, diplopia, irritabilidad, parestesias, trastornos de memoria, desorientación, reacciones psicóticas. Aisladamente: meningitis aséptica y convulsiones.

Respiratorio: epistaxis, asma, edema laríngeo, tos, neumonitis.

Piel y faneras: alopecia, urticaria, dermatitis, angioedema. Aisladamente: síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell, eritrodermia, eritema multiforme, dermatitis ampollar, fotosensibilidad, vasculitis.

Sentidos: visión borrosa, escotoma, pérdida de la audición, disgeusia, disglusia.

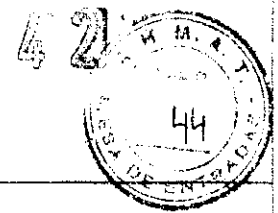
Urogenital: hematuria, proteinuria. Aisladamente: síndrome nefrótico, oliguria, necrosis papilar, insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial, hiperkalemia.

Se han descrito raramente efectos indeseables locales en el sitio de aplicación, tales como dolor post-inyección, induración y casos aislados de abscedación y necrosis.

SOBREDOSIFICACIÓN

Ante una ingestión accidental o sobredosis corresponde el tratamiento de la intoxicación aguda con AINE, esencialmente vigilancia médica y medidas sintomáticas. La sobredosis no produce un cuadro clínico característico.

Las medidas terapéuticas habituales en caso de sobredosificación son las siguientes: las complicaciones tales como hipotensión, insuficiencia renal, convulsiones, irritación gastrointestinal y depresión respiratoria requieren vigilancia médica y tratamiento sintomático. Las medidas terapéuticas específicas, como la diuresis forzada, diálisis o



hemoperfusión son probablemente ineficaces para eliminar los AINE, en razón de su unión proteica elevada y su importante metabolización.

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

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES: Envases conteniendo 3, 6, 10 y 100 frascos-ampolla y 3, 6, 10 y 100 ampollas, siendo ésta última presentación para uso Hospitalario.-

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C. No conservar en heladera.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO DIOXAFLEX COMPLEX DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

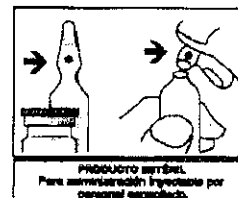
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nro.

Fecha de última revisión:

Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.



Investigación y Tecnología Argentina



LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015

PROYECTO DE RÓTULO**3942**

Nombre del Producto: Dioxaflex Complex
Diclofenac
Vitaminas B1, B6, B12

Forma Farmacéutica: Inyectable

Industria Argentina

Condición de Expendio: EXPENDIO BAJO RECETA

Contenido: Envases conteniendo 3 frascos-ampolla y 3 ampollas.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada frasco-ampolla contiene:

Hidroxocobalamina (como Hidroxocobalamina Sulfato) (Vit. B12)(*).....	9,934 mg
Tiamina Clorhidrato (Vit. B1)	100,000 mg
Piridoxina Clorhidrato (Vit. B6).....	100,000 mg

(*) 9,934 mg de Hidroxocobalamina es equivalente a 10,000 mg de Cianocobalamina

Cada ampolla contiene:

Diclofenac Sódico	75,000 mg
-------------------------	-----------

Excipientes:

Polietilenglicol 400	1680,000 mg
Agua para Inyectables c.s.p.	3,000 ml


Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C. No conservar en heladera.

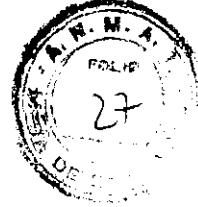
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.



JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015



13/3/12



Investigación y Tecnología Argentina

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248. Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429. La Plata. Tel.: (0221) 425-9550/54.

www.bago.com.ar


Fecha de Vencimiento:

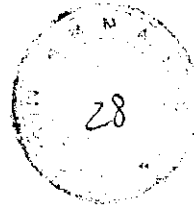
Partida Nro.:

Serie de Fabricación:

Nota: Los envases conteniendo 6 y 10 frascos-ampolla y 6 y 10 ampollas, llevarán el mismo texto.

30/12/11


JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015



3942

PROYECTO DE RÓTULO

Nombre del Producto: Dioxaflex Complex
Diclofenac
Vitaminas B1, B6, B12

Forma Farmacéutica: Inyectable

Industria Argentina

Condición de Expendio: EXPENDIO BAJO RECETA

Contenido: Envases conteniendo 100 frascos-ampolla y 100 ampollas.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada frasco-ampolla contiene:

Hidroxocobalamina (como Hidroxocobalamina Sulfato) (Vit. B12)(*).....	9,934 mg
Tiamina Clorhidrato (Vit. B1)	100,000 mg
Piridoxina Clorhidrato (Vit. B6).....	100,000 mg

(*) 9,934 mg de Hidroxocobalamina es equivalente a 10,000 mg de Cianocobalamina

Cada ampolla contiene:

Diclofenac Sódico	75,000 mg
-------------------------	-----------

Excipientes:

Polietilenglicol 400	1680,000 mg
Agua para Inyectables c.s.p.	3,000 ml

Posología: según prescripción médica.

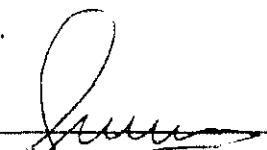
Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C. No conservar en heladera.

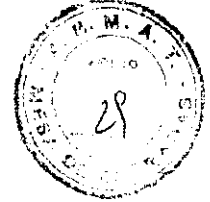
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.




JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015



3942



Investigación y Tecnología Argentina

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248. Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.


Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429. La Plata. Tel.: (0221) 425-9550/54.

www.bago.com.ar

Fecha de Vencimiento:

Partida Nro.:

Serie de Fabricación:


2
JOAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015



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°: 1-0047-0000-018376-09-9

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **3942**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIOS BAGO 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: DIOXAFLEX COMPLEX

Nombre/s genérico/s: DICLOFENAC + VITAMINA B1, B6 Y B12

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: CALLE 4 N° 1429, LA PLATA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: INYECTABLE.

Nombre Comercial: DIOXAFLEX COMPLEX.

Clasificación ATC: M01BB55.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE CORTA DURACION DE CUADROS INFLAMATORIOS CON COMPONENTE NEURITICO: LUMBALGIAS,



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

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

CERVICALGIAS, BRAQUIALGIAS, RADICULITIS, NEUROPATIAS PERIFERICAS DE DIVERSO ORIGEN COMO POR EJEMPLO NEURALGIAS FACIALES, NEURALGIA DEL TRIGEMINO, NEURALGIA INTERCOSTAL, NEURALGIA HERPETICA, NEUROPATIA ALCOHOLICA, NEUROPATIA DIABÉTICA, SINDROME DEL TUNEL CARPIANO, FIBROMIALGIA, ESPONDILITIS. SU ADMINISTRACION ESTA RESERVADA PRINCIPALMENTE PARA LOS CASOS AGUDOS SERIOS Y CUANDO LA VIA ORAL NO ES VIABLE O NO SE LA CONSIDERE DE PRIMERA ELECCIÓN.

CADA AMPOLLA CONTIENE:

CADA AMPOLLA CONTIENE:

Concentración/es: 75 mg. de DICLOFENAC SODICO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DICLOFENAC SODICO 75 mg.

Excipientes: POLIETILENGLICOL 400 1680 mg, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 3 ml.

CADA FRASCO AMPOLLA CONTIENE:

Concentración/es: 100 mg. de TIAMINA CLORHIDRATO, 100 mg de PIRIDOXINA CLORHIDRATO, 9,934 mg de HIDROXOCOBALAMINA COMO SULFATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TIAMINA CLORHIDRATO 100 mg, PIRIDOXINA CLORHIDRATO 100 mg, HIDROXOCOBALAMINA COMO SULFATO 9,934 mg.

Excipientes:

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Vías de administración: INTRAMUSCULAR



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

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

Envase/s Primario/s: AMPOLLA DE VIDRIO (I) AMBAR

Presentación: ENVASES CON 3, 6, 10 Y 100 FRASCOS AMPOLLA CON SUS
CORRESPONDIENTES AMPOLLAS, SIENDO LA ULTIMA DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 3, 6, 10 Y 100 FRASCOS AMPOLLA
CON SUS CORRESPONDIENTES AMPOLLAS, SIENDO LA ULTIMA DE USO
HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EL PRODUCTO A UNA TEMPERATURA NO
MAYOR DE 25 °C. NO CONSERVAR EN HELADERA.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

- 55669

Se extiende a LABORATORIOS BAGO S.A. el Certificado N° _____, en la Ciudad
de Buenos Aires, a los ____ días del mes de 08 JUL 2010 de _____, siendo su
vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

3942


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