



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 5250

BUENOS AIRES, 28 JUL 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010614-11-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto PARACETAMOL FORTE RAFFO / PARACETAMOL - DICLOFENAC forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg - 50 mg autorizado por el Certificado N° 40.358.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°.:5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 65 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N°

5 2 5 0

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 12 a 50 para la Especialidad Medicinal denominada PARACETAMOL FORTE RAFFO / PARACETAMOL - DICLOFENAC forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg - 50 mg propiedad de la firma MONTE VERDE S.A. anulando los anteriores.

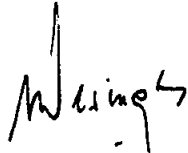
ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 40.358 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-010614-11-8

DISPOSICION N° 5 2 5 0

nc


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

PROYECTO DE PROSPECTO

PARACETAMOL FORTE RAFFO
Paracetamol 500 mg + Diclofenac Potásico 50 mg
Comprimidos recubiertos



5250

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto, contiene:

Paracetamol	500,00 mg
Diclofenac potásico	50,00 mg
Croscarmelosa sódica	42,87 mg
Dióxido de silicio coloidal	6,79 mg
Celulosa microcristalina pH 200	31,92 mg
Povidona K30	5,42 mg
Óxido de hierro amarillo	0,50 mg
Estearato de magnesio	7,00 mg
Opadry II W30-18037	21,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antiinflamatorio, analgésico, antipirético.

Código ATC:

Paracetamol N02B E01
Diclofenac M01A B05

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:


Paracetamol Forte Raffo es una medicación con acción antiinflamatoria, analgésica y antipirética constituida por la asociación de diclofenac potásico (antiinflamatorio no esteroideo (AINE)), y paracetamol (analgésico-antipirético).

Diclofenac:

Diclofenac es una droga antiinflamatoria no esteroidea derivada del ácido fenilacético, del grupo de los ácidos arilcarboxílicos. En sus estudios farmacológicos, diclofenac ha demostrado una actividad antiinflamatoria analgésica y antipirética. Como otros AINE, su modo de acción no es conocido pero su característica de inhibir la síntesis de prostaglandinas hace considerar que este es el mecanismo de su acción antiinflamatoria y de su eficacia en el alivio del dolor y de la inflamación en la dismenorrea primaria.

FARMACOCINÉTICA:

Las concentraciones plasmáticas progresan proporcionalmente a la dosis entre 25 y 150 mg y los parámetros farmacocinéticos no son modificados por la edad.


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. CASUSAR
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 15143
DN 22 629 159


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MURAL
APOCERASA



Absorción:

El diclofenac es rápida y totalmente absorbido; las concentraciones máximas se obtienen a las 2 horas después de la administración y se sitúan dentro de 1,5 mg/l para un comprimido de 50 mg y de 0,8 mg/l para un comprimido de 25 mg. Las dosis repetidas no conducen a ninguna acumulación en el plasma.

250

Distribución:

La unión a las proteínas plasmáticas es del orden del 99,7 %. El diclofenac penetra dentro del líquido sinovial y las concentraciones máximas se obtienen entre las 2 y 4 horas del pico plasmático.

La vida media aparente de eliminación del líquido sinovial se producen entre las 3 y las 6 horas.

Por consecuencia, después de 4 a 6 horas de la administración, las concentraciones de la sustancia activa son más elevadas dentro del líquido sinovial que dentro del plasma, y retienen al fármaco por un período de 12 horas.

El diclofenac no se detecta dentro de la leche materna.

Metabolismo y excreción:

El metabolismo de diclofenac comprende una conjugación directa del medicamento sin modificar o una oxidación sobre la posición 3 ó 4 del anillo diclorofenil o, alternativamente, en posición 5 del anillo fenil adosado al radical ácido acético.

El metabolito principal en el hombre es el compuesto 4 hidroxidiclofenac. La cantidad excretada por orina es del orden del 20 % al 30 % de la dosis. Otros 3 metabolitos constituyen cada uno 10 % a 20 % de la dosis excretada por la orina y de pequeñas dosis eliminadas por vía biliar.

Los conjugados de diclofenac se recuperan de la orina en una proporción del 5 % al 10 % de la dosis en la orina y menos del 5 % de la bilis.

Alrededor de un 90 % de la dosis oral o intravenosa son excretadas dentro de las primeras 96 horas: un 0,7 % de la dosis eliminada en orina en forma inmodificada; 5 % a 10 % en la forma de diclofenac conjugado y 60 % de la dosis es excretada bajo la forma de compuesto hidroxilados conjugados.

La vida media de eliminación del medicamento no modificado después de la administración oral es de alrededor de 1,5 horas y su clearance plasmático es de 263 ml/minuto.

Paracetamol:

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Acción analgésica:

Actúa predominantemente inhibiendo la síntesis de prostaglandinas en el SNC y en un menor grado, a través de los nervios periféricos, bloqueando el impulso nervioso. La acción periférica puede ser debida a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas o por la inhibición de la síntesis de otras sustancias

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAF
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DM 22 529 138

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA YUILLACENSATAD
APODERADA

que sensibilizan los receptores del dolor o la estimulación mecánica o química.



Acción Antipirética:

5250

Probablemente produce antipiresis por actuar centralmente sobre el centro regulador del hipotálamo.

FARMACOCINÉTICA:

Absorción gastrointestinal rápida y casi total. Distribución rápida a los medios líquidos. Unión débil con las proteínas plasmáticas. Vida media plasmática del orden 2 h a 2 h 30 min. El pico plasmático se alcanza de 20 a 30 min. Metabolito hepático: sigue dos vías metabólicas principales: es eliminado en la orina en forma glucuroconjugada (del 60 al 80%) y en forma sulfoconjugada (del 20 al 30%) y en menos del 55% en forma inalterada. Una pequeña fracción (menos del 4%) se transforma con la intervención del citocromo P450 en un metabolito que se conjuga con el glutatión. En las intoxicaciones masivas, la cantidad de este metabolito aumenta.

Poblaciones especiales:

Según datos recientes, no parece que el metabolismo del paracetamol se modifique en caso de insuficiencia hepática. El paracetamol se elimina en forma conjugada; la capacidad de conjugación no se modifica en el sujeto de edad avanzada.

POSOLOGÍA:

1 comprimido recubierto cada 8 a 12 horas, según criterio del médico tratante.

INDICACIONES:

- Tratamiento de enfermedades reumáticas crónicas inflamatorias tales como artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artrosis, espónido artritis.
- Reumatismo extraarticular.
- Tratamiento sintomático del ataque agudo de gota.
- Tratamiento sintomático de la dismenorrea primaria.
- Tratamiento de inflamaciones y tumefacciones postraumáticas.

CONTRAINDICACIONES:

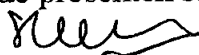
Diclofenac:

Pacientes con hipersensibilidad conocida al Diclofenac o a cualquiera de los excipientes.

Al igual que otros antiinflamatorios no esteroideos, Diclofenac está también contraindicado en pacientes en los que la administración de ácido acetilsalicílico u otros fármacos con actividad inhibidora de la prostaglandina sintetasa haya desencadenado ataques de asma, urticaria o rinitis aguda.

Pacientes que presenten sangrado gastrointestinal.

Pacientes con diagnóstico de úlcera gastrointestinal.


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAF
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14162
CNI 27 529 128


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA M. LARESZTAD
APODERADA



Pacientes con enfermedad de Crohn.

Pacientes con colitis ulcerosa.

Pacientes con antecedentes de asma bronquial.

5250

Pacientes con disfunción renal moderada o severa.

Pacientes con alteración hepática severa.

Pacientes con desórdenes de la coagulación o que se hallen recibiendo tratamiento con anticoagulantes.

Paracetamol:

Hipersensibilidad conocida al paracetamol. No debe iniciarse el tratamiento en pacientes a quienes la aspirina u otros analgésicos antiinflamatorios les producen asma, rinitis, urticaria o reacciones alérgicas severas. Úlcera péptica activa. Antecedentes de úlcera recurrente. El producto no puede ser administrado en caso de enfermedad hepática, hepatitis virales, trastornos renales o alcoholismo.

Insuficiencia hepática o renal severa.

ADVERTENCIAS:

Diclofenac:

ADVERTENCIAS:

Efectos gastrointestinales: se ha informado de úlceras pépticas y sangrado gastrointestinal en pacientes que recibían diclofenac.


En pacientes en tratamiento crónico con antiinflamatorios no esteroideos puede aparecer toxicidad gastrointestinal seria, tal como úlcera, sangrado y perforación del tracto gastrointestinal, con o sin síntomas prodrómicos.


Los médicos deberían advertir a los pacientes acerca de los signos y síntomas de toxicidad gastrointestinal seria, y las medidas que deberían tomar si esto ocurre.

No ha sido posible todavía identificar al grupo de pacientes que no presenta este riesgo. Excepto para los que tienen historia de trastornos gastrointestinales y otros factores de riesgo que se saben están asociados con úlcera péptica, como alcoholismo, tabaquismo, etc., no se han individualizado otros factores relacionados, sexo y edad, por ejemplo. Los pacientes ancianos o debilitados parecen soportar peor la úlcera o el sangrado, y se informaron más casos en este grupo.

Las dosis altas parecerían producir mayor cantidad de casos, aunque en otros estudios controlados no se produjo esta circunstancia.

Efectos hepáticos: al igual que con otros AINES, se han informado alteraciones en distintos ensayos de la función hepática durante el tratamiento con diclofenac. Las elevaciones de las transaminasas fueron reversibles con la interrupción del tratamiento.


MONTEVERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nro. 14142
ON 22 529 728


MONTEVERDE S.A.
GABRIELA LAURA HERNÁNDEZ
APODERADA

También se han informado pocos casos de reacciones hepáticas severas, incluyendo ictericia y hepatitis fulminante fatal.

Como la hepatotoxicidad puede presentarse sin síntomas prodrómicos, deberían controlarse periódicamente las transaminasas durante los tratamientos prolongados; se recomienda controlarlas después de las ocho semanas de tratamiento. Como con otros AINES, si las anomalías persisten o se agravan, si aparecen síntomas clínicos de enfermedad hepática o si se producen manifestaciones sistémicas (eosinofilia, eritema, etc.) la terapia debe discontinuarse.

Para minimizar la posibilidad de daño hepático, el paciente debe ser advertido de los signos y síntomas que involucran hepatotoxicidad (náuseas, fatiga, letargo, prurito, ictericia, molestias en el cuadrante superior derecho, síntomas 'gripales') a fin de tomar las medidas apropiadas.



5250

PRECAUCIONES:

Diclofenac:

Es necesaria una estrecha vigilancia médica en pacientes con síntomas indicativos de trastornos gastrointestinales, con antecedentes que sugieran úlcera gástrica o intestinal, con colitis ulcerativa o con enfermedad de Crohn así como en pacientes con función hepática alterada.

Se tendrá precaución al administrar Diclofenac, a pacientes con porfiria hepática ya que puede desencadenar un ataque.

Debido a la importancia de las prostaglandinas para mantener la irrigación sanguínea renal, se deberá tener especial precaución en los pacientes con función cardíaca o renal alteradas, en personas de edad avanzada, en los pacientes que estén siendo tratados con diuréticos y en aquéllos con depleción sustancial del volumen extracelular por cualquier causa, p. ej., en la fase pre- o postoperatoria de intervenciones quirúrgicas mayores. Por lo tanto, como medida cautelar, se recomienda controlar la función renal cuando se administre Diclofenac en tales casos. El cese del tratamiento suele ir seguido de la recuperación hasta el estado previo al mismo.

Durante el tratamiento con Diclofenac, es aconsejable, como con otros antiinflamatorios no esteroideos, efectuar recuentos hemáticos.

Como otros antiinflamatorios no esteroideos, Diclofenac puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria. Los pacientes con problemas de hemostasia deben ser cuidadosamente controlados.

Se recomienda precaución en pacientes de edad por razones médicas básicas. En concreto se recomienda emplear la dosis eficaz más baja en pacientes de edad avanzada débiles o en los de poco peso.

Paracetamol:

Este producto debe ser administrado con precaución a los pacientes con antecedentes de enfermedades del tracto digestivo superior, por la posibilidad de gastritis, úlcera péptica o sangrado gastrointestinal.

El paracetamol puede producir daño hepático cuando se ingiere en sobredosis. La ingesta del paracetamol puede alterar ciertas pruebas de laboratorio, análisis de sangre fundamentalmente.

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14142
DN 22 529 123

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA ZAPPALACEROS
PROCESALIA

Si el paciente consume 3 (tres) o más vasos diarios de bebida alcohólica debe consultar a su médico antes de tomar este medicamento.

No ingiera otra especialidad medicinal que contenga paracetamol conjuntamente con este producto.

En pacientes con insuficiencia hepática y/o renal, anemia, infecciones cardíaca o pulmonares, evitar tratamientos prolongados.

No exceder la dosis recomendada.



5250

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD:

Diclofenac:

Los estudios a largo plazo de carcinogénesis en ratas con diclofenac sódico por arriba de 2 mg/kg/día ó 12 mg/m², aproximadamente la dosis en humanos, no han revelado aumento de la incidencia en la tumorigénesis.

Ha habido un discreto aumento en fibroadenomas de mamas en ratas hembra tratadas con la dosis media (0,5 mg/kg/día ó 3 mg/m²/día) pero el incremento no fue significativo para este tumor común de las ratas.

Diclofenac no demostró actividad mutagénica in vitro.

Diclofenac sódico administrado a ratas machos y hembras en dosis de 4 mg/kg/día (24 mg/m²/día) no afectó la fertilidad.

Teratogénesis:

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Diclofenac podría ser usado en mujeres embarazadas sólo si los beneficios de la madre justifican el riesgo potencial para el feto.

Embarazo:

Los efectos de diclofenac en el trabajo de parto son desconocidos a causa de los conocidos efectos inhibidores de la prostaglandina en el sistema cardiovascular fetal (cierre del conducto arterioso). El uso de diclofenac durante los últimos meses del embarazo deben ser prohibidos y como otras drogas AINE es posible que diclofenac pueda inhibir las contracciones uterinas.

Madres lactantes:

Diclofenac se ha encontrado en la leche materna, por lo que no debe indicarse a madres en período de lactancia.

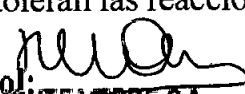
Uso pediátrico:

No ha sido establecida la seguridad y efectividad en niños.

Uso geriátrico:

No se encontraron diferencias en eficacia, efectos adversos y farmacocinéticos entre pacientes ancianos y adultos. Como con todos los AINE, los pacientes geriátricos toleran las reacciones adversas menos que los pacientes adultos.

Paracetamol:


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
ON 27 529 723


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA SIJALACIENSTAM
APODERADA



5250

No se han realizado estudios de carcinogénesis en humanos.

Embarazo:

No han sido documentados ni se han realizado estudios controlados; no obstante, se ha demostrado que el paracetamol atraviesa la placenta.

Lactancia:

Después de una dosis de paracetamol de 650 mg se han encontrado dosis en leche materna de 10 a 15 mcg/ml.

Pediatría:

En estudios realizados no se evidenciaron alteraciones con la indicación de paracetamol en niños.

INTERACCIONES:

Diclofenac:

Litio y digoxina: Diclofenac puede aumentar la concentración plasmática de litio y digoxina.

Diuréticos: Como otros antiinflamatorios no esteroideos, Diclofenac puede disminuir la acción de los diuréticos. El tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio puede asociarse con una hiperpotasemia, lo cual hace necesaria la monitorización frecuente de los niveles séricos de potasio.

Antiinflamatorios no esteroideos: La administración simultánea de diversos antiinflamatorios no esteroideos por vía sistémica puede aumentar la frecuencia de aparición de efectos indeseados.

Anticoagulantes: Aunque los estudios clínicos no parecen indicar que Diclofenac influya sobre la acción de los anticoagulantes, existen informes aislados que muestran un aumento del riesgo de hemorragia con el empleo de terapia combinada de Diclofenac y anticoagulantes. Por consiguiente, se recomienda una estrecha vigilancia en tales pacientes.

Antidiabéticos: Los ensayos clínicos han demostrado que Diclofenac puede administrarse junto con antidiabéticos orales sin que influya sobre su efecto clínico. Sin embargo, existen casos aislados de efectos tanto hipo como hiperglucémicos con Diclofenac que precisaron modificar la dosificación de los agentes hipoglucemiantes.

Metotrexato: Se procederá con precaución cuando se administren agentes antiinflamatorios no esteroideos menos de 24 horas antes o después de un tratamiento con metotrexato, ya que puede elevarse la concentración plasmática de metotrexato y, en consecuencia, aumentar la toxicidad del mismo.

Ciclosporina: Debido a los efectos de los agentes antiinflamatorios no esteroideos sobre las prostaglandinas renales, puede producirse un aumento de la nefrotoxicidad de la ciclosporina.

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
MNI N° 14143
CMI 22 529 1/3

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA GUALAZENETAG
APODERADA

Antibacterianos quinolónicos: Existen informes aislados de convulsiones que pueden haber sido debidas al uso concomitante de quinolonas y antiinflamatorios no esteroideos.



5250

Paracetamol:

El paracetamol se metaboliza a nivel hepático, dando lugar a metabolitos hepatotóxicos por lo que puede interaccionar con fármacos que utilicen sus mismas vías de metabolización. Dichos fármacos son:

Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina): La administración crónica de dosis de paracetamol superiores a 2 g/día con este tipo de productos, puede provocar un incremento del efecto anticoagulante, posiblemente debido a una disminución de la síntesis hepática de los factores que favorecen la coagulación. Dada su aparente escasa relevancia clínica, se considera la alternativa terapéutica a salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes.

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

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

Cloranfenicol: Potenciación de la toxicidad del cloranfenicol por posible inhibición de su metabolismo hepático

Estrógenos: Disminución de los niveles plasmáticos de paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo.

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 del área bajo la curva (20%) y de la vida media (15%) de lamotrigina, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.

Probenecid: Puede incrementar ligeramente la eficacia terapéutica del paracetamol.

Propranolol El propranolol inhibe el sistema enzimático responsable de la glucuronidación y oxidación del paracetamol. Por lo tanto, puede potenciar la acción del paracetamol.


Rifampicina: Aumento del aclaramiento de paracetamol por posible inducción de su metabolismo hepático.

Anticolinérgicos (glicopirrono, propantelina): Disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por la disminución de velocidad en el vaciado gástrico.

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

Zidovudina: Puede provocar la disminución de los efectos farmacológicos de la zidovudina por un aumento del aclaramiento de dicha sustancia.

Alteraciones de pruebas de laboratorio:


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAF
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14142
C.N. 22 529 758


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA YNZUA
APODERADA

Sangre: aumento biológico de transaminasas (ALT y AST),(GOT y GPT) fosfatasa alcalina, amoníaco, bilirrubina, creatinina, lactato deshidrogenasa (LDH) y urea; aumento (interferencia analítica) de glucosa, teofilina y ácido úrico. Aumento del tiempo de protrombina (en pacientes con dosis de mantenimiento de warfarina, aunque sin significación clínica). Reducción (interferencia analítica) de glucosa cuando se utiliza el método de oxidasa-peroxidasa.



5250

Orina: pueden aparecer valores falsamente aumentados de metadrenalina y ácido úrico.

Pruebas de función pancreática mediante la bentiromida: el paracetamol, como la bentiromida, se metaboliza también en forma de arilamina, por lo que aumenta la cantidad aparente de ácido paraaminobenzoico (PABA) recuperada; se recomienda interrumpir el tratamiento con paracetamol al menos tres días antes de la administración de bentiromida.

Determinaciones del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en orina: en las pruebas cualitativas diagnósticas de detección que utilizan nitrosonaftol como reactivo, el paracetamol puede producir resultados falsamente positivos. Las pruebas cuantitativas no resultan alteradas.

REACCIONES ADVERSAS:

Diclofenac:

Estimación de frecuencias: Muy frecuentes >10%, frecuentes 1-10%, raros 0,001%-1%, casos aislados <0,001%.

Tracto gastrointestinal.

Frecuentes: Dolor epigástrico, náuseas, vómitos, diarrea, calambres abdominales, dispepsia, flatulencia, anorexia.

Raros: Hemorragia gastrointestinal (hematemesis, melena, diarrea sanguinolenta), úlcera gástrica o intestinal con o sin hemorragia o perforación.

Casos aislados: Estomatitis aftosa, glositis, lesiones esofágicas, bridas intestinales en región diafragmática, trastornos del tracto intestinal bajo como colitis hemorrágica inespecífica y exacerbación de colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn; estreñimiento, pancreatitis.

Sistema nervioso central.

Frecuentes: Cefaleas, mareos, vértigo.

Raros: Somnolencia.

Casos aislados: Trastornos sensoriales, incluyendo parestesias, trastornos de la memoria, desorientación, insomnio, irritabilidad, convulsiones, depresión, ansiedad, pesadillas, temblor, reacciones psicóticas, meningitis aséptica.

Órganos sensoriales especiales.

Casos aislados: Trastornos de la visión (visión borrosa, diplopia), alteración de la capacidad auditiva, *tinnitus*, alteraciones del gusto.

Piel.


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ASUSAP
Co-Directora Técnica
Mat Nac 14143
CNI 22 629 138


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA QUILASA
APODERADA

Frecuentes: Erupciones cutáneas.

Raros: Urticaria.

Casos aislados: Erupciones vesiculares, eczemas, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell (epidermólisis tóxica aguda), eritrodermia (dermatitis exfoliativa), caída del cabello, reacción de fotosensibilidad, púrpura, inclusive púrpura alérgica.

Riñones.

Raros: Edema.

Casos aislados: Fallo renal agudo, trastornos urinarios, tales como hematuria, proteinuria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, necrosis papilar.

Higado.

Frecuentes: Aumento de las transaminasas séricas.

Raros: Hepatitis con o sin ictericia.

Casos aislados: Hepatitis fulminante.

Sangre.

Casos aislados: Trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, anemia aplásica, agranulocitosis.

Hipersensibilidad.

Raros: Reacciones de hipersensibilidad, tales como asma, reacciones sistémicas anafilácticas/anafilactoides, incluyendo *hipotensión*.

Casos aislados: Vasculitis, neumonitis.

Sistema cardiovascular.

Casos aislados: Palpitaciones, dolor torácico, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva.

Paracetamol:


Las reacciones adversas del paracetamol son, por lo general, raras o muy raras. Frecuencia estimada: Muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100, <1/10); infrecuentes (>1/1.000, <1/100); raras (>1/10.000, <1/1.000); muy raras (>1/10.000).

Generales:

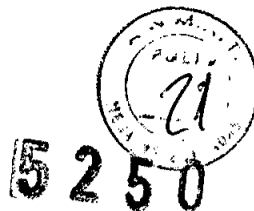
Raras: Malestar

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico.

Tracto gastrointestinal:


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ASUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Neg. 14143
C.N. 22 529 728


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MUAL AÑEZ
APOCERACA



Raras: Niveles aumentados de transaminasas hepáticas.

Muy raras: Hepatotoxicidad (ictericia).



5250

Metabólicas:

Muy raras: Hipoglucemia.

Hematológicas:

Muy raras: Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.

Sistema cardiovascular:

Raras: Hipotensión

Sistema renal:

Muy raras: Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Diclofenac:

El tratamiento de la intoxicación aguda con antiinflamatorios no esteroideos consiste esencialmente en medidas de apoyo y sintomáticas. En caso de sobredosificación, se pueden observar los síntomas siguientes: cefaleas, agitación motora, calambres musculares, irritabilidad, ataxia, vértigos, convulsiones, sobre todo en el niño. Igualmente pueden aparecer dolores epigástricos, náuseas, vómitos, hematemesis, diarrea, úlcera gastro-duodenal, trastornos de la función hepática y oliguria.

Las medidas terapéuticas a tomar en caso de sobredosis son las siguientes:

- - Se impedirá cuanto antes la absorción de la sobredosis mediante lavado gástrico y tratamiento con carbón activado. Se aplicará un tratamiento de apoyo y sintomático frente a complicaciones como hipotensión, insuficiencia renal, convulsiones, irritación gastrointestinal y depresión respiratoria.
- - Los tratamientos específicos, como diuresis forzada, diálisis o hemoperfusión son probablemente poco útiles para eliminar los antiinflamatorios no esteroideos, debido a su elevada tasa de fijación proteica y a su extenso metabolismo.

Paracetamol:

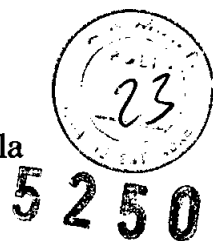
Una sobredosis masiva de paracetamol puede causar toxicidad hepática, aunque raras veces se han informado con dosis menores de 10 g.

Después de una sobredosis potencialmente hepatotóxica, los síntomas precoces puede incluir: Náuseas, vómitos, transpiración y malestar general. La evidencia clínica y de laboratorio de la toxicidad hepática puede no hacerse aparente hasta las 48 a 72 horas post ingesta. Ante la evidencia de una

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ASUSAP
Co-Directora Técnica
Matr. N.º 14143
DN 22 520 158

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA SÁENZ AGUIRRE
APOTECARIA

intoxicación, administrar acetilcisteína si no han transcurrido 24 horas de la toma, sin esperar los resultados del nivel de paracetamol.



Debe realizarse un lavado gástrico y una determinación de paracetamol en plasma no antes de cuatro horas de producida la ingestión.

Los estudios de función hepática deben realizarse con intervalos de 24 horas.

Toxicidad seria o casos fatales son extremadamente infrecuentes en niños, debido, posiblemente, a diferencias en la forma en que metabolizan paracetamol. En niños, la máxima cantidad potencial ingerida puede ser fácilmente estimada. Si más de 150 mg/kg o una cantidad desconocida fue ingerida, obtener un nivel en plasma lo antes posible, pero no antes de las cuatro horas después de la ingestión.

Si cualquiera de los niveles plasmáticos está en los niveles de toxicidad, la terapia con acetilcisteína debe ser iniciada y continuada durante un curso completo. Si la capacidad de determinación de paracetamol no está disponible y la ingesta estimada del mismo excede los 150 mg/kg, se debe iniciar la terapia con acetilcisteína y continuarla durante un curso completo.

Los alcoholistas crónicos pueden presentar un riesgo aumentado de toxicidad al etanol. Los informes abarcan, comúnmente, a los alcohólicos crónicos severos y las dosis de paracetamol con mucha frecuencia a menudo exceden las dosis recomendadas abarcando una sobredosis substancial. Debe informarse a los pacientes que consumen regularmente grandes cantidades de alcohol de no exceder las dosis recomendadas de paracetamol.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ

TELÉFONO (011) 4962 6666/2247

HOSPITAL POSADAS

TELÉFONO (011) 4654-6648-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DELA PLATA

TELÉFONO (0221) 451-5555

CONSERVACION:

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente (preferentemente entre 15° y 30° C).


PRESENTACIÓN:


Envases conteniendo: 10, 15 y 30 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD**

CERTIFICADO N° 40358


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAF
Co-Directora Técnica
Mat. N° 14143
DN 22 529 128


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA M. LAGUARDA
APODERADA




LABORATORIO: Monte Verde S.A.

DOMICILIO: Ruta 40, entre 7 y 8, Pocito, San Juan

DIRECTORA TÉCNICA: Marina L. Manzur- Farmacéutica

52500

Fecha de la última revisión:


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ASÚZAR
C/Químico-Técnica
Mat. Nac. 14143
Cm. 22-529 128 a


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA IGUAL AGUIRRE
APODERADA

PROYECTO DE PROSPECTO



5250

PARACETAMOL FORTE RAFFO
Paracetamol 500 mg + Diclofenac Potásico 50 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto, contiene:

Paracetamol	500,00 mg
Diclofenac potásico	50,00 mg
Croscarmelosa sódica	42,87 mg
Dióxido de silicio coloidal	6,79 mg
Celulosa microcristalina pH 200	31,92 mg
Povidona K30	5,42 mg
Óxido de hierro amarillo	0,50 mg
Estearato de magnesio	7,00 mg
Opadry II W30-18037	21,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antiinflamatorio, analgésico, antipirético.

Código ATC:

Paracetamol N02B E01
Diclofenac M01A B05

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:


Paracetamol Forte Raffo es una medicación con acción antiinflamatoria, analgésica y antipirética constituida por la asociación de diclofenac potásico (antiinflamatorio no esteroideo (AINE)), y paracetamol (analgésico-antipirético).

Diclofenac:

Diclofenac es una droga antiinflamatoria no esteroidea derivada del ácido fenilacético, del grupo de los ácidos arilcarboxílicos. En sus estudios farmacológicos, diclofenac ha demostrado una actividad antiinflamatoria analgésica y antipirética. Como otros AINE, su modo de acción no es conocido pero su característica de inhibir la síntesis de prostaglandinas hace considerar que este es el mecanismo de su acción antiinflamatoria y de su eficacia en el alivio del dolor y de la inflamación en la dismenorrea primaria.

FARMACOCINÉTICA:

Las concentraciones plasmáticas progresan proporcionalmente a la dosis entre 25 y 150 mg y los parámetros farmacocinéticos no son modificados por la edad.


MONTE VERDE S.A.
SOFIA H. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mail Nos. 14143
Cm 22 629 103


MONTE VERDE S.A.
BARRIELA MUJAL AUSTRITAG
APOCERADA



Absorción:

El diclofenac es rápida y totalmente absorbido; las concentraciones máximas se obtienen a las 2 horas después de la administración y se sitúan dentro de 1,5 mg/l para un comprimido de 50 mg y de 0,8 mg/l para un comprimido de 25 mg. Las dosis repetidas no conducen a ninguna acumulación en el plasma.

5 2 5 0

Distribución:

La unión a las proteínas plasmáticas es del orden del 99,7 %. El diclofenac penetra dentro del líquido sinovial y las concentraciones máximas se obtienen entre las 2 y 4 horas del pico plasmático.

La vida media aparente de eliminación del líquido sinovial se producen entre las 3 y las 6 horas.

Por consecuencia, después de 4 a 6 horas de la administración, las concentraciones de la sustancia activa son más elevadas dentro del líquido sinovial que dentro del plasma, y retienen al fármaco por un período de 12 horas.

El diclofenac no se detecta dentro de la leche materna.

Metabolismo y excreción:

El metabolismo de diclofenac comprende una conjugación directa del medicamento sin modificar o una oxidación sobre la posición 3 ó 4 del anillo diclorofenil o, alternativamente, en posición 5 del anillo fenil adosado al radical ácido acético.

El metabolito principal en el hombre es el compuesto 4 hidroxidiclofenac. La cantidad excretada por orina es del orden del 20 % al 30 % de la dosis. Otros 3 metabolitos constituyen cada uno 10 % a 20 % de la dosis excretada por la orina y de pequeñas dosis eliminadas por vía biliar.

Los conjugados de diclofenac se recuperan de la orina en una proporción del 5 % al 10 % de la dosis en la orina y menos del 5 % de la bilis.

Alrededor de un 90 % de la dosis oral o intravenosa son excretadas dentro de las primeras 96 horas: un 0,7 % de la dosis eliminada en orina en forma inmodificada; 5 % a 10 % en la forma de diclofenac conjugado y 60 % de la dosis es excretada bajo la forma de compuesto hidroxilados conjugados.

La vida media de eliminación del medicamento no modificado después de la administración oral es de alrededor de 1,5 horas y su clearance plasmático es de 263 ml/minuto.

Paracetamol:

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Acción analgésica:

Actúa predominantemente inhibiendo la síntesis de prostaglandinas en el SNC y en un menor grado, a través de los nervios periféricos, bloqueando el impulso nervioso. La acción periférica puede ser debida a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas o por la inhibición de la síntesis de otras sustancias

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ASUSAP
Co. Directora Técnica
Mat. N.º 14143
D.N.º 27.528.108

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA GUILA SUÑEZ TAD
APLICADA

que sensibilizan los receptores del dolor o la estimulación mecánica o química.



5250

Acción Antipirética:

Probablemente produce antipiresis por actuar centralmente sobre el centro regulador del hipotálamo.

FARMACOCINÉTICA:

Absorción gastrointestinal rápida y casi total. Distribución rápida a los medios líquidos. Unión débil con las proteínas plasmáticas. Vida media plasmática del orden 2 h a 2 h 30 min. El pico plasmático se alcanza de 20 a 30 min. Metabolito hepático: sigue dos vías metabólicas principales: es eliminado en la orina en forma glucuroconjugada (del 60 al 80%) y en forma sulfoconjugada (del 20 al 30%) y en menos del 55% en forma inalterada. Una pequeña fracción (menos del 4%) se transforma con la intervención del citocromo P450 en un metabolito que se conjuga con el glutatión. En las intoxicaciones masivas, la cantidad de este metabolito aumenta.

Poblaciones especiales:

Según datos recientes, no parece que el metabolismo del paracetamol se modifique en caso de insuficiencia hepática. El paracetamol se elimina en forma conjugada; la capacidad de conjugación no se modifica en el sujeto de edad avanzada.

POSOLÓGIA:

1 comprimido recubierto cada 8 a 12 horas, según criterio del médico tratante.

INDICACIONES:

- Tratamiento de enfermedades reumáticas crónicas inflamatorias tales como artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artrosis, espóndilo artritis.
- Reumatismo extraarticular.
- Tratamiento sintomático del ataque agudo de gota.
- Tratamiento sintomático de la dismenorrea primaria.
- Tratamiento de inflamaciones y tumefacciones postraumáticas.

CONTRAINDICACIONES:

Diclofenac:

Pacientes con hipersensibilidad conocida al Diclofenac o a cualquiera de los excipientes.

Al igual que otros antiinflamatorios no esteroideos, Diclofenac está también contraindicado en pacientes en los que la administración de ácido acetilsalicílico u otros fármacos con actividad inhibidora de la prostaglandina sintetasa haya desencadenado ataques de asma, urticaria o rinitis aguda.

Pacientes que presenten sangrado gastrointestinal.

Pacientes con diagnóstico de úlcera gastrointestinal.

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAF
Co-Directora Técnica
Mail N° 14142
CIN 22 522 100

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MUJAL AGNETAO
APODERADA



5250

Pacientes con enfermedad de Crohn.

Pacientes con colitis ulcerosa.

Pacientes con antecedentes de asma bronquial.

Pacientes con disfunción renal moderada o severa.

Pacientes con alteración hepática severa.

Pacientes con desórdenes de la coagulación o que se hallen recibiendo tratamiento con anticoagulantes.

Paracetamol:

Hipersensibilidad conocida al paracetamol. No debe iniciarse el tratamiento en pacientes a quienes la aspirina u otros analgésicos antiinflamatorios les producen asma, rinitis, urticaria o reacciones alérgicas severas. Úlcera péptica activa. Antecedentes de úlcera recurrente. El producto no puede ser administrado en caso de enfermedad hepática, hepatitis virales, trastornos renales o alcoholismo.

Insuficiencia hepática o renal severa.

ADVERTENCIAS:

Diclofenac:

ADVERTENCIAS:

Efectos gastrointestinales: se ha informado de úlceras pépticas y sangrado gastrointestinal en pacientes que recibían diclofenac.


En pacientes en tratamiento crónico con antiinflamatorios no esteroideos puede aparecer toxicidad gastrointestinal seria, tal como úlcera, sangrado y perforación del tracto gastrointestinal, con o sin síntomas prodrómicos.

Los médicos deberían advertir a los pacientes acerca de los signos y síntomas de toxicidad gastrointestinal seria, y las medidas que deberían tomar si esto ocurre.

No ha sido posible todavía identificar al grupo de pacientes que no presenta este riesgo. Excepto para los que tienen historia de trastornos gastrointestinales y otros factores de riesgo que se saben están asociados con úlcera péptica, como alcoholismo, tabaquismo, etc., no se han individualizado otros factores relacionados, sexo y edad, por ejemplo. Los pacientes ancianos o debilitados parecen soportar peor la úlcera o el sangrado, y se informaron más casos en este grupo.

Las dosis altas parecerían producir mayor cantidad de casos, aunque en otros estudios controlados no se produjo esta circunstancia.

Efectos hepáticos: al igual que con otros AINES, se han informado alteraciones en distintos ensayos de la función hepática durante el tratamiento con diclofenac. Las elevaciones de las transaminasas fueron reversibles con la interrupción del tratamiento.


MONTE VERDE S.A.
SOFIA N. AUSA
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
OVI 22 529 728

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIAL ANERSZTAJ
APCOPERA




525

También se han informado pocos casos de reacciones hepáticas severas, incluyendo ictericia y hepatitis fulminante fatal.

Como la hepatotoxicidad puede presentarse sin síntomas prodrómicos, deberían controlarse periódicamente las transaminasas durante los tratamientos prolongados; se recomienda controlarlas después de las ocho semanas de tratamiento. Como con otros AINES, si las anomalías persisten o se agravan, si aparecen síntomas clínicos de enfermedad hepática o si se producen manifestaciones sistémicas (eosinofilia, eritema, etc.) la terapia debe discontinuarse.

Para minimizar la posibilidad de daño hepático, el paciente debe ser advertido de los signos y síntomas que involucran hepatotoxicidad (náuseas, fatiga, letargo, prurito, ictericia, molestias en el cuadrante superior derecho, síntomas 'gripales') a fin de tomar las medidas apropiadas.

PRECAUCIONES:

Diclofenac:

Es necesaria una estrecha vigilancia médica en pacientes con síntomas indicativos de trastornos gastrointestinales, con antecedentes que sugieran úlcera gástrica o intestinal, con colitis ulcerativa o con enfermedad de Crohn así como en pacientes con función hepática alterada.

Se tendrá precaución al administrar Diclofenac, a pacientes con porfiria hepática ya que puede desencadenar un ataque.

Debido a la importancia de las prostaglandinas para mantener la irrigación sanguínea renal, se deberá tener especial precaución en los pacientes con función cardíaca o renal alteradas, en personas de edad avanzada, en los pacientes que estén siendo tratados con diuréticos y en aquellos con depleción sustancial del volumen extracelular por cualquier causa, p. ej., en la fase pre- o postoperatoria de intervenciones quirúrgicas mayores. Por lo tanto, como medida cautelar, se recomienda controlar la función renal cuando se administre Diclofenac en tales casos. El cese del tratamiento suele ir seguido de la recuperación hasta el estado previo al mismo.

Durante el tratamiento con Diclofenac, es aconsejable, como con otros antiinflamatorios no esteroideos, efectuar recuentos hemáticos.

Como otros antiinflamatorios no esteroideos, Diclofenac puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria. Los pacientes con problemas de hemostasia deben ser cuidadosamente controlados.

Se recomienda precaución en pacientes de edad por razones médicas básicas. En concreto se recomienda emplear la dosis eficaz más baja en pacientes de edad avanzada débiles o en los de poco peso.

Paracetamol:

Este producto debe ser administrado con precaución a los pacientes con antecedentes de enfermedades del tracto digestivo superior, por la posibilidad de gastritis, úlcera péptica o sangrado gastrointestinal.

El paracetamol puede producir daño hepático cuando se ingiere en sobredosis. La ingesta del paracetamol puede alterar ciertas pruebas de laboratorio, análisis de sangre fundamentalmente.

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAF
Co-Directora Técnica
Mat Nac 14143
Oms 27 522 153

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA BUIAL ARIASZAD
APODERADA

5250



Si el paciente consume 3 (tres) o más vasos diarios de bebida alcohólica debe consultar a su médico antes de tomar este medicamento.

No ingiera otra especialidad medicinal que contenga paracetamol conjuntamente con este producto.

En pacientes con insuficiencia hepática y/o renal, anemia, infecciones cardíaca o pulmonares, evitar tratamientos prolongados.

No exceder la dosis recomendada.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD:

Diclofenac:

Los estudios a largo plazo de carcinogénesis en ratas con diclofenac sódico por arriba de 2 mg/kg/día ó 12 mg/m², aproximadamente la dosis en humanos, no han revelado aumento de la incidencia en la tumorogénesis.

Ha habido un discreto aumento en fibroadenomas de mamas en ratas hembra tratadas con la dosis media (0,5 mg/kg/día ó 3 mg/m²/día) pero el incremento no fue significativo para este tumor común de las ratas.

Diclofenac no demostró actividad mutagénica in vitro.

Diclofenac sódico administrado a ratas machos y hembras en dosis de 4 mg/kg/día (24 mg/m²/día) no afectó la fertilidad.

Teratogénesis:

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Diclofenac podría ser usado en mujeres embarazadas sólo si los beneficios de la madre justifican el riesgo potencial para el feto.

Embarazo:

Los efectos de diclofenac en el trabajo de parto son desconocidos a causa de los conocidos efectos inhibidores de la prostaglandina en el sistema cardiovascular fetal (cierre del conducto arterioso). El uso de diclofenac durante los últimos meses del embarazo deben ser prohibidos y como otras drogas AINE es posible que diclofenac pueda inhibir las contracciones uterinas.

Madres lactantes:

Diclofenac se ha encontrado en la leche materna, por lo que no debe indicarse a madres en período de lactancia.

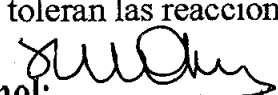
Uso pediátrico:

No ha sido establecida la seguridad y efectividad en niños.

Uso geriátrico:

No se encontraron diferencias en eficacia, efectos adversos y farmacocinéticos entre pacientes ancianos y adultos. Como con todos los AINE, los pacientes geriátricos toleran las reacciones adversas menos que los pacientes adultos.

Paracetamol:


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mail Nec: 14143
ON: 22 629 708

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MUAL AUENSILAO
APODERADA



5250



No se han realizado estudios de carcinogénesis en humanos.

Embarazo:

No han sido documentados ni se han realizado estudios controlados; no obstante, se ha demostrado que el paracetamol atraviesa la placenta.

Lactancia:

Después de una dosis de paracetamol de 650 mg se han encontrado dosis en leche materna de 10 a 15 mcg/ml.

Pediatría:

En estudios realizados no se evidenciaron alteraciones con la indicación de paracetamol en niños.

INTERACCIONES:

Diclofenac:

Litio y digoxina: Diclofenac puede aumentar la concentración plasmática de litio y digoxina.

Diuréticos: Como otros antiinflamatorios no esteroideos, Diclofenac puede disminuir la acción de los diuréticos. El tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio puede asociarse con una hiperpotasemia, lo cual hace necesaria la monitorización frecuente de los niveles séricos de potasio.

Antiinflamatorios no esteroideos: La administración simultánea de diversos antiinflamatorios no esteroideos por vía sistémica puede aumentar la frecuencia de aparición de efectos indeseados.

Anticoagulantes: Aunque los estudios clínicos no parecen indicar que Diclofenac influya sobre la acción de los anticoagulantes, existen informes aislados que muestran un aumento del riesgo de hemorragia con el empleo de terapia combinada de Diclofenac y anticoagulantes. Por consiguiente, se recomienda una estrecha vigilancia en tales pacientes.

Antidiabéticos: Los ensayos clínicos han demostrado que Diclofenac puede administrarse junto con antidiabéticos orales sin que influya sobre su efecto clínico. Sin embargo, existen casos aislados de efectos tanto hipo como hiperglucémicos con Diclofenac que precisaron modificar la dosificación de los agentes hipoglucemiantes.

Metotrexato: Se procederá con precaución cuando se administren agentes antiinflamatorios no esteroideos menos de 24 horas antes o después de un tratamiento con metotrexato, ya que puede elevarse la concentración plasmática de metotrexato y, en consecuencia, aumentar la toxicidad del mismo.

Ciclosporina: Debido a los efectos de los agentes antiinflamatorios no esteroideos sobre las prostaglandinas renales, puede producirse un aumento de la nefrotoxicidad de la ciclosporina.

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAF
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
ONS 22 529 123

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MALAHERSIAO
APODERADA

Antibacterianos quinolónicos: Existen informes aislados de convulsiones que pueden haber sido debidas al uso concomitante de quinolonas y antiinflamatorios no esteroideos.

Paracetamol:

El paracetamol se metaboliza a nivel hepático, dando lugar a metabolitos hepatotóxicos por lo que puede interaccionar con fármacos que utilicen sus mismas vías de metabolización. Dichos fármacos son:

Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina): La administración crónica de dosis de paracetamol superiores a 2 g/día con este tipo de productos, puede provocar un incremento del efecto anticoagulante, posiblemente debido a una disminución de la síntesis hepática de los factores que favorecen la coagulación. Dada su aparente escasa relevancia clínica, se considera la alternativa terapéutica a salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes.

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

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

Cloranfenicol: Potenciación de la toxicidad del cloranfenicol por posible inhibición de su metabolismo hepático

Estrógenos: Disminución de los niveles plasmáticos de paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo.

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 del área bajo la curva (20%) y de la vida media (15%) de lamotrigina, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.

Probenecid: Puede incrementar ligeramente la eficacia terapéutica del paracetamol.

Propranolol El propranolol inhibe el sistema enzimático responsable de la glucuronidación y oxidación del paracetamol. Por lo tanto, puede potenciar la acción del paracetamol.


Rifampicina: Aumento del aclaramiento de paracetamol por posible inducción de su metabolismo hepático.

Anticolinérgicos (glicopirrono, propantelina): Disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por la disminución de velocidad en el vaciado gástrico.

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

Zidovudina: Puede provocar la disminución de los efectos farmacológicos de la zidovudina por un aumento del aclaramiento de dicha sustancia.

Alteraciones de pruebas de laboratorio:


 MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ACUSAP
 Co-Directora Técnica
 Mar. Nec. 14143
 DM 22 529 723


 MONTE VERDE S.A.
 BÁRBARA MUJAL
 APODERADA

5250



Sangre: aumento biológico de transaminasas (ALT y AST),(GOT y GPT) fosfatasa alcalina, amoníaco, bilirrubina, creatinina, lactato deshidrogenasa (LDH) y urea; aumento (interferencia analítica) de glucosa, teofilina y ácido úrico. Aumento del tiempo de protrombina (en pacientes con dosis de mantenimiento de warfarina, aunque sin significación clínica). Reducción (interferencia analítica) de glucosa cuando se utiliza el método de oxidasa-peroxidasa.

Orina: pueden aparecer valores falsamente aumentados de metadrenalina y ácido úrico.

Pruebas de función pancreática mediante la bentiromida: el paracetamol, como la bentiromida, se metaboliza también en forma de arilamina, por lo que aumenta la cantidad aparente de ácido paraaminobenzoico (PABA) recuperada; se recomienda interrumpir el tratamiento con paracetamol al menos tres días antes de la administración de bentiromida.

Determinaciones del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en orina: en las pruebas cualitativas diagnósticas de detección que utilizan nitrosonaftol como reactivo, el paracetamol puede producir resultados falsamente positivos. Las pruebas cuantitativas no resultan alteradas.

REACCIONES ADVERSAS:

Diclofenac:

Estimación de frecuencias: Muy frecuentes >10%, frecuentes 1-10%, raros 0,001%-1%, casos aislados <0,001%.

Tracto gastrointestinal.

Frecuentes: Dolor epigástrico, náuseas, vómitos, diarrea, calambres abdominales, dispepsia, flatulencia, anorexia.

Raros: Hemorragia gastrointestinal (hematemesis, melena, diarrea sanguinolenta), úlcera gástrica o intestinal con o sin hemorragia o perforación.

Casos aislados: Estomatitis aftosa, glositis, lesiones esofágicas, bridas intestinales en región diafragmática, trastornos del tracto intestinal bajo como colitis hemorrágica inespecífica y exacerbación de colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn; estreñimiento, pancreatitis.

Sistema nervioso central.

Frecuentes: Cefaleas, mareos, vértigo.


Raros: Somnolencia.

Casos aislados: Trastornos sensoriales, incluyendo parestesias, trastornos de la memoria, desorientación, insomnio, irritabilidad, convulsiones, depresión, ansiedad, pesadillas, temblor, reacciones psicóticas, meningitis aséptica.

Órganos sensoriales especiales.

Casos aislados: Trastornos de la visión (visión borrosa, diplopía), alteración de la capacidad auditiva, *tinnitus*, alteraciones del gusto.

Piel.


MONTE VERDE S.A.
SOFIA N. ABUSAF
Co-Directora Técnica
Mat N° 14143
Cm 22 529 728


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MARÍA ALEJANDRA
APOCERADA

Frecuentes: Erupciones cutáneas.

5250



Raros: Urticaria.

Casos aislados: Erupciones vesiculares, eczemas, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell (epidermólisis tóxica aguda), eritrodermia (dermatitis exfoliativa), caída del cabello, reacción de fotosensibilidad, púrpura, inclusive púrpura alérgica.

Riñones.

Raros: Edema.

Casos aislados: Fallo renal agudo, trastornos urinarios, tales como hematuria, proteinuria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, necrosis papilar.

Hígado.

Frecuentes: Aumento de las transaminasas séricas.

Raros: Hepatitis con o sin ictericia.

Casos aislados: Hepatitis fulminante.

Sangre.

Casos aislados: Trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, anemia aplásica, agranulocitosis.

Hipersensibilidad.

Raros: Reacciones de hipersensibilidad, tales como asma, reacciones sistémicas anafilácticas/anafilactoides, incluyendo *hipotensión*.

Casos aislados: Vasculitis, neumonitis.

Sistema cardiovascular.

Casos aislados: Palpitaciones, dolor torácico, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva.

Paracetamol:


Las reacciones adversas del paracetamol son, por lo general, raras o muy raras. Frecuencia estimada: Muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100, <1/10); infrecuentes (>1/1.000, <1/100); raras (>1/10.000, <1/1.000); muy raras (>1/10.000).

Generales:

Raras: Malestar

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico.

Tracto gastrointestinal:


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. AZUSAR
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14142
Cte 22 529 728


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIAL AJENZTAN
APODERADA



Raras: Niveles aumentados de transaminasas hepáticas.

Muy raras: Hepatotxicidad (ictericia).

Metabólicas:

Muy raras: Hipoglucemia.

Hematológicas:

Muy raras: Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.

Sistema cardiovascular:

Raras: Hipotensión

Sistema renal:

Muy raras: Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Diclofenac:

El tratamiento de la intoxicación aguda con antiinflamatorios no esteroideos consiste esencialmente en medidas de apoyo y sintomáticas. En caso de sobredosificación, se pueden observar los síntomas siguientes: cefaleas, agitación motora, calambres musculares, irritabilidad, ataxia, vértigos, convulsiones, sobre todo en el niño. Igualmente pueden aparecer dolores epigástricos, náuseas, vómitos, hematemesis, diarrea, úlcera gastro-duodenal, trastornos de la función hepática y oliguria.

Las medidas terapéuticas a tomar en caso de sobredosis son las siguientes:

- - Se impedirá cuanto antes la absorción de la sobredosis mediante lavado gástrico y tratamiento con carbón activado. Se aplicará un tratamiento de apoyo y sintomático frente a complicaciones como hipotensión, insuficiencia renal, convulsiones, irritación gastrointestinal y depresión respiratoria.
- - Los tratamientos específicos, como diuresis forzada, diálisis o hemoperfusión son probablemente poco útiles para eliminar los antiinflamatorios no esteroideos, debido a su elevada tasa de fijación proteica y a su extenso metabolismo.

Paracetamol:

Una sobredosis masiva de paracetamol puede causar toxicidad hepática, aunque raras veces se han informado con dosis menores de 10 g.

Después de una sobredosis potencialmente hepatotóxica, los síntomas precoces puede incluir: Náuseas, vómitos, transpiración y malestar general. La evidencia clínica y de laboratorio de la toxicidad hepática puede no hacerse aparente hasta las 48 a 72 horas post ingesta. Ante la evidencia de una

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAF
Co-Directora Técnica
Mex. Neg. 14142
CNA 22 529 752

[Handwritten signature]

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA BAJALAJUNSIAN
APODERADA

[Handwritten signature]

intoxicación, administrar acetilcisteína si no han transcurrido 24 horas de la toma, sin esperar los resultados del nivel de paracetamol.



Debe realizarse un lavado gástrico y una determinación de paracetamol en plasma no antes de cuatro horas de producida la ingestión.

Los estudios de función hepática deben realizarse con intervalos de 24 horas.

Toxicidad seria o casos fatales son extremadamente infrecuentes en niños, debido, posiblemente, a diferencias en la forma en que metabolizan paracetamol. En niños, la máxima cantidad potencial ingerida puede ser fácilmente estimada. Si más de 150 mg/kg o una cantidad desconocida fue ingerida, obtener un nivel en plasma lo antes posible, pero no antes de las cuatro horas después de la ingestión.

Si cualquiera de los niveles plasmáticos está en los niveles de toxicidad, la terapia con acetilcisteína debe ser iniciada y continuada durante un curso completo. Si la capacidad de determinación de paracetamol no está disponible y la ingesta estimada del mismo excede los 150 mg/kg, se debe iniciar la terapia con acetilcisteína y continuarla durante un curso completo.

Los alcoholistas crónicos pueden presentar un riesgo aumentado de toxicidad al etanol. Los informes abarcan, comúnmente, a los alcohólicos crónicos severos y las dosis de paracetamol con mucha frecuencia a menudo exceden las dosis recomendadas abarcando una sobredosis substancial. Debe informarse a los pacientes que consumen regularmente grandes cantidades de alcohol de no exceder las dosis recomendadas de paracetamol.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ

TELÉFONO (011 4962 6666/2247

HOSPITAL POSADAS

TELÉFONO (011) 4654-6648-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DELA PLATA

TELÉFONO (0221) 451-5555

CONSERVACION:

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente (preferentemente entre 15° y 30° C).

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo: 10, 15 y 30 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 40358

MONTE VERDE S.A.

SOFIA M. ABUSAR
Co-Directora Técnica
Mat Nac 14142
CIN 27 529 723

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MULLER ERIZTAD
APODERADA

5250




LABORATORIO: Monte Verde S.A.

DOMICILIO: Ruta 40, entre 7 y 8, Pocito, San Juan

DIRECTORA TÉCNICA: Marima L. Manzur- Farmacéutica

Fecha de la última revisión:


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAY
Cj. Olmeda Teón ca
MM/Nac 16163-
01-22528 128


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA BUALA MERSI TAO
APOCERADA



PROYECTO DE PROSPECTO

PARACETAMOL FORTE RAFFO
Paracetamol 500 mg + Diclofenac Potásico 50 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto, contiene:

Paracetamol	500,00 mg
Diclofenac potásico	50,00 mg
Croscarmelosa sódica	42,87 mg
Dióxido de silicio coloidal	6,79 mg
Celulosa microcristalina pH 200	31,92 mg
Povidona K30	5,42 mg
Óxido de hierro amarillo	0,50 mg
Estearato de magnesio	7,00 mg
Opadry II W30-18037	21,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antiinflamatorio, analgésico, antipirético.

Código ATC:

Paracetamol N02B E01
 Diclofenac M01A B05

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:


Paracetamol Forte Raffo es una medicación con acción antiinflamatoria, analgésica y antipirética constituida por la asociación de diclofenac potásico (antiinflamatorio no esteroideo (AINE)), y paracetamol (analgésico-antipirético).

Diclofenac:

Diclofenac es una droga antiinflamatoria no esteroidea derivada del ácido fenilacético, del grupo de los ácidos arilcarboxílicos. En sus estudios farmacológicos, diclofenac ha demostrado una actividad antiinflamatoria analgésica y antipirética. Como otros AINE, su modo de acción no es conocido pero su característica de inhibir la síntesis de prostaglandinas hace considerar que este es el mecanismo de su acción antiinflamatoria y de su eficacia en el alivio del dolor y de la inflamación en la dismenorrea primaria.

FARMACOCINÉTICA:

Las concentraciones plasmáticas progresan proporcionalmente a la dosis entre 25 y 150 mg y los parámetros farmacocinéticos no son modificados por la edad.


MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ACUÑA
 Co-Directora Técnica
 Mat. N° 14143
 O.N. 27.629 JCS


MONTE VERDE S.A.
 GABRIELA MUAL ANSELMI
 APODERADA



Absorción:

El diclofenac es rápida y totalmente absorbido; las concentraciones máximas se obtienen a las 2 horas después de la administración y se sitúan dentro de 1,5 mg/l para un comprimido de 50 mg y de 0,8 mg/l para un comprimido de 25 mg. Las dosis repetidas no conducen a ninguna acumulación en el plasma.

Distribución:

La unión a las proteínas plasmáticas es del orden del 99,7 %. El diclofenac penetra dentro del líquido sinovial y las concentraciones máximas se obtienen entre las 2 y 4 horas del pico plasmático.

La vida media aparente de eliminación del líquido sinovial se producen entre las 3 y las 6 horas.

Por consecuencia, después de 4 a 6 horas de la administración, las concentraciones de la sustancia activa son más elevadas dentro del líquido sinovial que dentro del plasma, y retienen al fármaco por un período de 12 horas.

El diclofenac no se detecta dentro de la leche materna.

Metabolismo y excreción:

El metabolismo de diclofenac comprende una conjugación directa del medicamento sin modificar o una oxidación sobre la posición 3 ó 4 del anillo diclorofenil o, alternativamente, en posición 5 del anillo fenil adosado al radical ácido acético.

El metabolito principal en el hombre es el compuesto 4 hidroxidiclofenac. La cantidad excretada por orina es del orden del 20 % al 30 % de la dosis. Otros 3 metabolitos constituyen cada uno 10 % a 20 % de la dosis excretada por la orina y de pequeñas dosis eliminadas por vía biliar.

Los conjugados de diclofenac se recuperan de la orina en una proporción del 5 % al 10 % de la dosis en la orina y menos del 5 % de la bilis.

Alrededor de un 90 % de la dosis oral o intravenosa son excretadas dentro de las primeras 96 horas: un 0,7 % de la dosis eliminada en orina en forma inmodificada; 5 % a 10 % en la forma de diclofenac conjugado y 60 % de la dosis es excretada bajo la forma de compuesto hidroxilados conjugados.

La vida media de eliminación del medicamento no modificado después de la administración oral es de alrededor de 1,5 horas y su clearance plasmático es de 263 ml/minuto.

Paracetamol:

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Acción analgésica:

Actúa predominantemente inhibiendo la síntesis de prostaglandinas en el SNC y en un menor grado, a través de los nervios periféricos, bloqueando el impulso nervioso. La acción periférica puede ser debida a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas o por la inhibición de la síntesis de otras sustancias

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ACUSAR
Co-Directora Técnica
Mat. N.º 14143
C.N.º 22 529 106

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA BOLA ALFONZETA
APOTECADA



que sensibilizan los receptores del dolor o la estimulación mecánica o química.

Acción Antipirética:

Probablemente produce antipirexis por actuar centralmente sobre el centro regulador del hipotálamo.

FARMACOCINÉTICA:

Absorción gastrointestinal rápida y casi total. Distribución rápida a los medios líquidos. Unión débil con las proteínas plasmáticas. Vida media plasmática del orden 2 h a 2 h 30 min. El pico plasmático se alcanza de 20 a 30 min. Metabolito hepático: sigue dos vías metabólicas principales: es eliminado en la orina en forma glucuroconjugada (del 60 al 80%) y en forma sulfoconjugada (del 20 al 30%) y en menos del 55% en forma inalterada. Una pequeña fracción (menos del 4%) se transforma con la intervención del citocromo P450 en un metabolito que se conjuga con el glutatión. En las intoxicaciones masivas, la cantidad de este metabolito aumenta.

Poblaciones especiales:

Según datos recientes, no parece que el metabolismo del paracetamol se modifique en caso de insuficiencia hepática. El paracetamol se elimina en forma conjugada; la capacidad de conjugación no se modifica en el sujeto de edad avanzada.

POSOLOGÍA:

1 comprimido recubierto cada 8 a 12 horas, según criterio del médico tratante.

INDICACIONES:

- Tratamiento de enfermedades reumáticas crónicas inflamatorias tales como artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artrosis, espónido artritis.
- Reumatismo extraarticular.
- Tratamiento sintomático del ataque agudo de gota.
- Tratamiento sintomático de la dismenorrea primaria.
- Tratamiento de inflamaciones y tumefacciones postraumáticas.

CONTRAINDICACIONES:

Diclofenac:

Pacientes con hipersensibilidad conocida al Diclofenac o a cualquiera de los excipientes.

Al igual que otros antiinflamatorios no esteroideos, Diclofenac está también contraindicado en pacientes en los que la administración de ácido acetilsalicílico u otros fármacos con actividad inhibidora de la prostaglandina sintetasa haya desencadenado ataques de asma, urticaria o rinitis aguda.

Pacientes que presenten sangrado gastrointestinal.

Pacientes con diagnóstico de úlcera gastrointestinal.


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ACUÑA
Co-Directora Técnica
Mar Nac 14142
046 22 529 108


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA M. L. A. HERNÁNDEZ
APODERADA



Pacientes con enfermedad de Crohn.

Pacientes con colitis ulcerosa.

Pacientes con antecedentes de asma bronquial.

Pacientes con disfunción renal moderada o severa.

Pacientes con alteración hepática severa.

Pacientes con desórdenes de la coagulación o que se hallen recibiendo tratamiento con anticoagulantes.

Paracetamol:

Hipersensibilidad conocida al paracetamol. No debe iniciarse el tratamiento en pacientes a quienes la aspirina u otros analgésicos antiinflamatorios les producen asma, rinitis, urticaria o reacciones alérgicas severas. Úlcera péptica activa. Antecedentes de úlcera recurrente. El producto no puede ser administrado en caso de enfermedad hepática, hepatitis virales, trastornos renales o alcoholismo.

Insuficiencia hepática o renal severa.

ADVERTENCIAS:

Diclofenac:

ADVERTENCIAS:

Efectos gastrointestinales: se ha informado de úlceras pépticas y sangrado gastrointestinal en pacientes que recibían diclofenac.

En pacientes en tratamiento crónico con antiinflamatorios no esteroideos puede aparecer toxicidad gastrointestinal seria, tal como úlcera, sangrado y perforación del tracto gastrointestinal, con o sin síntomas prodrómicos.

Los médicos deberían advertir a los pacientes acerca de los signos y síntomas de toxicidad gastrointestinal seria, y las medidas que deberían tomar si esto ocurre.

No ha sido posible todavía identificar al grupo de pacientes que no presenta este riesgo. Excepto para los que tienen historia de trastornos gastrointestinales y otros factores de riesgo que se saben están asociados con úlcera péptica, como alcoholismo, tabaquismo, etc., no se han individualizado otros factores relacionados, sexo y edad, por ejemplo. Los pacientes ancianos o debilitados parecen soportar peor la úlcera o el sangrado, y se informaron más casos en este grupo.

Las dosis altas parecerían producir mayor cantidad de casos, aunque en otros estudios controlados no se produjo esta circunstancia.

Efectos hepáticos: al igual que con otros AINES, se han informado alteraciones en distintos ensayos de la función hepática durante el tratamiento con diclofenac. Las elevaciones de las transaminasas fueron reversibles con la interrupción del tratamiento.

MONTE VERDE S.A.
SOFIA N. ZEUSAR
Co-Directora Técnica
Mal Nac 14142
CNE 22 522 723

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIRAL ALENZIGAR
APODERADA



También se han informado pocos casos de reacciones hepáticas severas, incluyendo ictericia y hepatitis fulminante fatal.

Como la hepatotoxicidad puede presentarse sin síntomas prodrómicos, deberían controlarse periódicamente las transaminasas durante los tratamientos prolongados; se recomienda controlarlas después de las ocho semanas de tratamiento. Como con otros AINES, si las anomalías persisten o se agravan, si aparecen síntomas clínicos de enfermedad hepática o si se producen manifestaciones sistémicas (eosinofilia, eritema, etc.) la terapia debe discontinuarse.

Para minimizar la posibilidad de daño hepático, el paciente debe ser advertido de los signos y síntomas que involucran hepatotoxicidad (náuseas, fatiga, letargo, prurito, ictericia, molestias en el cuadrante superior derecho, síntomas 'gripales') a fin de tomar las medidas apropiadas.

PRECAUCIONES:

Diclofenac:

Es necesaria una estrecha vigilancia médica en pacientes con síntomas indicativos de trastornos gastrointestinales, con antecedentes que sugieran úlcera gástrica o intestinal, con colitis ulcerativa o con enfermedad de Crohn así como en pacientes con función hepática alterada.

Se tendrá precaución al administrar Diclofenac, a pacientes con porfiria hepática ya que puede desencadenar un ataque.

Debido a la importancia de las prostaglandinas para mantener la irrigación sanguínea renal, se deberá tener especial precaución en los pacientes con función cardíaca o renal alteradas, en personas de edad avanzada, en los pacientes que estén siendo tratados con diuréticos y en aquéllos con depleción sustancial del volumen extracelular por cualquier causa, p. ej., en la fase pre- o postoperatoria de intervenciones quirúrgicas mayores. Por lo tanto, como medida cautelar, se recomienda controlar la función renal cuando se administre Diclofenac en tales casos. El cese del tratamiento suele ir seguido de la recuperación hasta el estado previo al mismo.

Durante el tratamiento con Diclofenac, es aconsejable, como con otros antiinflamatorios no esteroideos, efectuar recuentos hemáticos.

Como otros antiinflamatorios no esteroideos, Diclofenac puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria. Los pacientes con problemas de hemostasia deben ser cuidadosamente controlados.

Se recomienda precaución en pacientes de edad por razones médicas básicas. En concreto se recomienda emplear la dosis eficaz más baja en pacientes de edad avanzada débiles o en los de poco peso.

Paracetamol:

Este producto debe ser administrado con precaución a los pacientes con antecedentes de enfermedades del tracto digestivo superior, por la posibilidad de gastritis, úlcera péptica o sangrado gastrointestinal.

El paracetamol puede producir daño hepático cuando se ingiere en sobredosis. La ingesta del paracetamol puede alterar ciertas pruebas de laboratorio, análisis de sangre fundamentalmente.

MONTE VERDE S.A.

SOFIA M. ASUSAP

Co-Directora Técnica

Mat. Nac. 14143

CNE 27.522.723

[Handwritten signature]

MONTE VERDE S.A.

GEREENCIA NACIONAL AUTORIZADA

APROBADA

[Handwritten signature]

5250



Si el paciente consume 3 (tres) o más vasos diarios de bebida alcohólica debe consultar a su médico antes de tomar este medicamento.

No ingiera otra especialidad medicinal que contenga paracetamol conjuntamente con este producto.

En pacientes con insuficiencia hepática y/o renal, anemia, infecciones cardíaca o pulmonares, evitar tratamientos prolongados.

No exceder la dosis recomendada.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD:

Diclofenac:

Los estudios a largo plazo de carcinogénesis en ratas con diclofenac sódico por arriba de 2 mg/kg/día ó 12 mg/m², aproximadamente la dosis en humanos, no han revelado aumento de la incidencia en la tumorogénesis.

Ha habido un discreto aumento en fibroadenomas de mamas en ratas hembra tratadas con la dosis media (0,5 mg/kg/día ó 3 mg/m²/día) pero el incremento no fue significativo para este tumor común de las ratas.

Diclofenac no demostró actividad mutagénica in vitro.

Diclofenac sódico administrado a ratas machos y hembras en dosis de 4 mg/kg/día (24 mg/m²/día) no afectó la fertilidad.

Teratogénesis:

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Diclofenac podría ser usado en mujeres embarazadas sólo si los beneficios de la madre justifican el riesgo potencial para el feto.

Embarazo:

Los efectos de diclofenac en el trabajo de parto son desconocidos a causa de los conocidos efectos inhibidores de la prostaglandina en el sistema cardiovascular fetal (cierre del conducto arterioso). El uso de diclofenac durante los últimos meses del embarazo deben ser prohibidos y como otras drogas AINE es posible que diclofenac pueda inhibir las contracciones uterinas.

Madres lactantes:

Diclofenac se ha encontrado en la leche materna, por lo que no debe indicarse a madres en período de lactancia.


Uso pediátrico:

No ha sido establecida la seguridad y efectividad en niños.

Uso geriátrico:

No se encontraron diferencias en eficacia, efectos adversos y farmacocinéticos entre pacientes ancianos y adultos. Como con todos los AINE, los pacientes geriátricos toleran las reacciones adversas menos que los pacientes adultos.

Paracetamol:


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ASUSAF
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
ON 22 529 738


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MUAL AÑENSITAO
APODERADA



No se han realizado estudios de carcinogénesis en humanos.

Embarazo:

No han sido documentados ni se han realizado estudios controlados; no obstante, se ha demostrado que el paracetamol atraviesa la placenta.

Lactancia:

Después de una dosis de paracetamol de 650 mg se han encontrado dosis en leche materna de 10 a 15 mcg/ml.

Pediatría:

En estudios realizados no se evidenciaron alteraciones con la indicación de paracetamol en niños.

INTERACCIONES:

Diclofenac:

Litio y digoxina: Diclofenac puede aumentar la concentración plasmática de litio y digoxina.

Diuréticos: Como otros antiinflamatorios no esteroideos, Diclofenac puede disminuir la acción de los diuréticos. El tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio puede asociarse con una hiperpotasemia, lo cual hace necesaria la monitorización frecuente de los niveles séricos de potasio.

Antiinflamatorios no esteroideos: La administración simultánea de diversos antiinflamatorios no esteroideos por vía sistémica puede aumentar la frecuencia de aparición de efectos indeseados.

Anticoagulantes: Aunque los estudios clínicos no parecen indicar que Diclofenac influya sobre la acción de los anticoagulantes, existen informes aislados que muestran un aumento del riesgo de hemorragia con el empleo de terapia combinada de Diclofenac y anticoagulantes. Por consiguiente, se recomienda una estrecha vigilancia en tales pacientes.

Antidiabéticos: Los ensayos clínicos han demostrado que Diclofenac puede administrarse junto con antidiabéticos orales sin que influya sobre su efecto clínico. Sin embargo, existen casos aislados de efectos tanto hipo como hiperglucémicos con Diclofenac que precisaron modificar la dosificación de los agentes hipoglucemiantes.

Metotrexato: Se procederá con precaución cuando se administren agentes antiinflamatorios no esteroideos menos de 24 horas antes o después de un tratamiento con metotrexato, ya que puede elevarse la concentración plasmática de metotrexato y, en consecuencia, aumentar la toxicidad del mismo.

Ciclosporina: Debido a los efectos de los agentes antiinflamatorios no esteroideos sobre las prostaglandinas renales, puede producirse un aumento de la nefrotoxicidad de la ciclosporina.



Antibacterianos quinolónicos: Existen informes aislados de convulsiones que pueden haber sido debidas al uso concomitante de quinolonas y antiinflamatorios no esteroideos.

Paracetamol:

El paracetamol se metaboliza a nivel hepático, dando lugar a metabolitos hepatotóxicos por lo que puede interactuar con fármacos que utilicen sus mismas vías de metabolización. Dichos fármacos son:

Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina): La administración crónica de dosis de paracetamol superiores a 2 g/día con este tipo de productos, puede provocar un incremento del efecto anticoagulante, posiblemente debido a una disminución de la síntesis hepática de los factores que favorecen la coagulación. Dada su aparente escasa relevancia clínica, se considera la alternativa terapéutica a salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes.

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

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

Cloranfenicol: Potenciación de la toxicidad del cloranfenicol por posible inhibición de su metabolismo hepático

Estrógenos: Disminución de los niveles plasmáticos de paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo.

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 del área bajo la curva (20%) y de la vida media (15%) de lamotrigina, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.

Probenecid: Puede incrementar ligeramente la eficacia terapéutica del paracetamol.

Propranolol El propranolol inhibe el sistema enzimático responsable de la glucuronidación y oxidación del paracetamol. Por lo tanto, puede potenciar la acción del paracetamol.


Rifampicina: Aumento del aclaramiento de paracetamol por posible inducción de su metabolismo hepático.

Anticolinérgicos (glicopirrono, propantelina): Disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por la disminución de velocidad en el vaciado gástrico.

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

Zidovudina: Puede provocar la disminución de los efectos farmacológicos de la zidovudina por un aumento del aclaramiento de dicha sustancia.

Alteraciones de pruebas de laboratorio:


 MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ASUSAP
 Co-Directora Técnica
 Mat. Nac. 14142
 OMI 22 529 123


 MONTE VERDE S.A.
 GABRIELA MUJAL AJENSTADO
 APODERADA



Sangre: aumento biológico de transaminasas (ALT y AST),(GOT y GPT) fosfatasa alcalina, amoníaco, bilirrubina, creatinina, lactato deshidrogenasa (LDH) y urea; aumento (interferencia analítica) de glucosa, teofilina y ácido úrico. Aumento del tiempo de protrombina (en pacientes con dosis de mantenimiento de warfarina, aunque sin significación clínica). Reducción (interferencia analítica) de glucosa cuando se utiliza el método de oxidasa-peroxidasa.

Orina: pueden aparecer valores falsamente aumentados de metadrenalina y ácido úrico.

Pruebas de función pancreática mediante la bentiromida: el paracetamol, como la bentiromida, se metaboliza también en forma de arilamina, por lo que aumenta la cantidad aparente de ácido paraaminobenzoico (PABA) recuperada; se recomienda interrumpir el tratamiento con paracetamol al menos tres días antes de la administración de bentiromida.

Determinaciones del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en orina: en las pruebas cualitativas diagnósticas de detección que utilizan nitrosoaftol como reactivo, el paracetamol puede producir resultados falsamente positivos. Las pruebas cuantitativas no resultan alteradas.

REACCIONES ADVERSAS:

Diclofenac:

Estimación de frecuencias: Muy frecuentes >10%, frecuentes 1-10%, raros 0,001%-1%, casos aislados <0,001%.

Tracto gastrointestinal.

Frecuentes: Dolor epigástrico, náuseas, vómitos, diarrea, calambres abdominales, dispepsia, flatulencia, anorexia.

Raros: Hemorragia gastrointestinal (hematemesis, melena, diarrea sanguinolenta), úlcera gástrica o intestinal con o sin hemorragia o perforación.

Casos aislados: Estomatitis aftosa, glositis, lesiones esofágicas, bridas intestinales en región diafragmática, trastornos del tracto intestinal bajo como colitis hemorrágica inespecífica y exacerbación de colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn; estreñimiento, pancreatitis.

Sistema nervioso central.

Frecuentes: Cefaleas, mareos, vértigo.


Raros: Somnolencia.

Casos aislados: Trastornos sensoriales, incluyendo parestesias, trastornos de la memoria, desorientación, insomnio, irritabilidad, convulsiones, depresión, ansiedad, pesadillas, temblor, reacciones psicóticas, meningitis aséptica.

Órganos sensoriales especiales.

Casos aislados: Trastornos de la visión (visión borrosa, diplopía), alteración de la capacidad auditiva, *tinnitus*, alteraciones del gusto.

Piel.


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. AESUSA
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22 529 728


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA AJUA
APODERADA



Frecuentes: Erupciones cutáneas.

Raros: Urticaria.

Casos aislados: Erupciones vesiculares, eczemas, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell (epidermólisis tóxica aguda), eritrodermia (dermatitis exfoliativa), caída del cabello, reacción de fotosensibilidad, púrpura, inclusive púrpura alérgica.

Riñones.

Raros: Edema.

Casos aislados: Fallo renal agudo, trastornos urinarios, tales como hematuria, proteinuria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, necrosis papilar.

Hígado.

Frecuentes: Aumento de las transaminasas séricas.

Raros: Hepatitis con o sin ictericia.

Casos aislados: Hepatitis fulminante.

Sangre.

Casos aislados: Trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, anemia aplásica, agranulocitosis.

Hipersensibilidad.

Raros: Reacciones de hipersensibilidad, tales como asma, reacciones sistémicas anafilácticas/anafilactoides, incluyendo *hipotensión*.

Casos aislados: Vasculitis, neumonitis.

Sistema cardiovascular.

Casos aislados: Palpitaciones, dolor torácico, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva.

Paracetamol:


Las reacciones adversas del paracetamol son, por lo general, raras o muy raras. Frecuencia estimada: Muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100, <1/10); infrecuentes (>1/1.000, <1/100); raras (>1/10.000, <1/1.000); muy raras (>1/10.000).

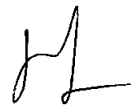
Generales:

Raras: Malestar

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico.

Tracto gastrointestinal:


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. AGUSAR
Co-Directora Técnica
Mat. N°c. 14142
DNE 22 528 728


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA AGUILAR ARSENSTAU
APODERADA



Raras: Niveles aumentados de transaminasas hepáticas.

Muy raras: Hepatotxicidad (ictericia).

Metabólicas:

Muy raras: Hipoglucemia.

Hematológicas:

Muy raras: Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.

Sistema cardiovascular:

Raras: Hipotensión

Sistema renal:

Muy raras: Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Diclofenac:

El tratamiento de la intoxicación aguda con antiinflamatorios no esteroideos consiste esencialmente en medidas de apoyo y sintomáticas. En caso de sobredosificación, se pueden observar los síntomas siguientes: cefaleas, agitación motora, calambres musculares, irritabilidad, ataxia, vértigos, convulsiones, sobre todo en el niño. Igualmente pueden aparecer dolores epigástricos, náuseas, vómitos, hematemesis, diarrea, úlcera gastro-duodenal, trastornos de la función hepática y oliguria.

Las medidas terapéuticas a tomar en caso de sobredosis son las siguientes:

- - Se impedirá cuanto antes la absorción de la sobredosis mediante lavado gástrico y tratamiento con carbón activado. Se aplicará un tratamiento de apoyo y sintomático frente a complicaciones como hipotensión, insuficiencia renal, convulsiones, irritación gastrointestinal y depresión respiratoria.
- - Los tratamientos específicos, como diuresis forzada, diálisis o hemoperfusión son probablemente poco útiles para eliminar los antiinflamatorios no esteroideos, debido a su elevada tasa de fijación proteica y a su extenso metabolismo.

Paracetamol:

Una sobredosis masiva de paracetamol puede causar toxicidad hepática, aunque raras veces se han informado con dosis menores de 10 g.

Después de una sobredosis potencialmente hepatotóxica, los síntomas precoces puede incluir: Náuseas, vómitos, transpiración y malestar general. La evidencia clínica y de laboratorio de la toxicidad hepática puede no hacerse aparente hasta las 48 a 72 horas post ingesta. Ante la evidencia de una



intoxicación, administrar acetilcisteína si no han transcurrido 24 horas de la toma, sin esperar los resultados del nivel de paracetamol.

Debe realizarse un lavado gástrico y una determinación de paracetamol en plasma no antes de cuatro horas de producida la ingestión.

Los estudios de función hepática deben realizarse con intervalos de 24 horas.

Toxicidad seria o casos fatales son extremadamente infrecuentes en niños, debido, posiblemente, a diferencias en la forma en que metabolizan paracetamol. En niños, la máxima cantidad potencial ingerida puede ser fácilmente estimada. Si más de 150 mg/kg o una cantidad desconocida fue ingerida, obtener un nivel en plasma lo antes posible, pero no antes de las cuatro horas después de la ingestión.

Si cualquiera de los niveles plasmáticos está en los niveles de toxicidad, la terapia con acetilcisteína debe ser iniciada y continuada durante un curso completo. Si la capacidad de determinación de paracetamol no está disponible y la ingesta estimada del mismo excede los 150 mg/kg, se debe iniciar la terapia con acetilcisteína y continuarla durante un curso completo.

Los alcoholistas crónicos pueden presentar un riesgo aumentado de toxicidad al etanol. Los informes abarcan, comúnmente, a los alcohólicos crónicos severos y las dosis de paracetamol con mucha frecuencia a menudo exceden las dosis recomendadas abarcando una sobredosis substancial. Debe informarse a los pacientes que consumen regularmente grandes cantidades de alcohol de no exceder las dosis recomendadas de paracetamol.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ

TELÉFONO (011 4962 6666/2247

HOSPITAL POSADAS

TELÉFONO (011) 4654-6648-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DELA PLATA

TELÉFONO (0221) 451-5555

CONSERVACION:

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente (preferentemente entre 15° y 30° C).

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo: 10, 15 y 30 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD**

CERTIFICADO N° 40358

MONTE VERDE S.A.

SOFIA M. ABUSAF

Co-Directora Técnica

Mat. Nac. 14143

ONS 22 529 728

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MUKL AUERSTAD
APODERADA

5250




LABORATORIO: Monte Verde S.A.

DOMICILIO: Ruta 40, entre 7 y 8, Pocito, San Juan

DIRECTORA TÉCNICA: Marina L. Manzur- Farmacéutica

Fecha de la última revisión:


MONTE VERDE S.A.
SOFIATH ASUSMP
Co. Director Técnico
Mar No 014143
Monte 552-128


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MUAL AIENSZTAO
APODERADA