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

DISPOSICIÓN Nº 4041

BUENOS AIRES, 13 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-006057-08-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

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

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

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

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

DISPOSICIÓN Nº 4041

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

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

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

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

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

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

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

DISPOSICIÓN Nº 4041

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1490/92 y el Decreto N° 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Técnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ALEFLEXIL y nombre/s genérico/s DICLOFENAC-PARACETAMOL, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por CATALENT ARGENTINA S.A.I.C., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

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

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

DISPOSICIÓN Nº 4041

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

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

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

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

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-006057-08-0

DISPOSICIÓN Nº: 4041

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

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 4041

Nombre comercial: ALEFLEXIL

Nombre/s genérico/s: DICLOFENAC-PARACETAMOL

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Av. Márquez 691, Loma Hermosa, Partido de Tres de Febrero, Provincia de Buenos Aires.

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

Forma farmacéutica: CAPSULAS BLANDAS.

Nombre Comercial: ALEFLEXIL.

Clasificación ATC: M01AX.

Indicación/es autorizada/s: Tratamiento sintomático de corta duración en periartritis escapulohumeral, tendinitis, bursitis, dismenorrea, en pacientes en que no haya sido efectivo el tratamiento con monodroga.

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

Concentración/es: 300.00 MG de PARACETAMOL, 25.00 MG de DICLOFENAC.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual: Genérico/s: PARACETAMOL 300.00 MG, DICLOFENAC 25.00 MG. Excipientes: GELATINA 251.654 MG, POVIDONA 55.200 MG, PROPILENGLICOL 55.200 MG, POLIETILENGLICOL 400 580.600 MG, AGUA PURIFICADA 88.000 MG, ROJO ALLURA AC (F.D. Y C.N° 40) 0.035 MG, SORBITOL/GLICERINA 151.546 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC/PVDC CON PROTECCIÓN UV

Presentación: 10 Y 20 CAP BLAND

Contenido por unidad de venta: 10 Y 20 CAPSULAS BLANDAS

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C. NO EXPONER A LA LUZ SOLAR. NO REFRIGERAR; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº:

4041

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

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

ANEXO II

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

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 4041

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

PROYECTO DE ROTULO

ALEFLEXIL

PARACETAMOL
DICLOFENAC

Cápsulas blandas

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Presentación 10 cápsulas blandas (*)

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada cápsula blanda contiene:

Principios Activos:	
Paracetamol	300,000 mg
Diclofenac sódico	25,000 mg
Excipientes:	
Polietilenglicol 400	580,600 mg
Propilenglicol	55,200 mg
Povidona	55,200 mg
Agua purificada	88,000 mg
Cascarilla:	
Gelatina	251,654 mg
Sorbitol/Glicerina especial	151,548 mg
Rojo allure – FD&C # 40	35,000 µg

FORMA FARMACÉUTICA: Cápsulas blandas

DOSIS: ver prospecto adjunto.

"MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS".

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.:

Director Técnico: Marcelo Mariano Tursi – Farmacéutico
Elaborado por Catalent Argentina SAIC
Avenida Márquez 691, Villa Loma Hermosa, Partido de Tres de Febrero, (1857), Provincia de Buenos Aires.

(*) Mismo texto para la presentación de 20 cápsulas blandas.

Dr. ABEL ERNESTO SANTOS
APODERADO
CATALENT ARGENTINA S.A.I.C.

Dr. MARCELO MARIANO TURSI
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11786
CATALENT ARGENTINA S.A.I.C.

4041

A.N.M.A.T. FOLIO 1532

PROYECTO DE PROSPECTO

ALEFLEXIL

PARACETAMOL
DICLOFENAC

Cápsulas blandas

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada cápsula blanda contiene:

Principios Activos:	
Paracetamol	300,000 mg
Diclofenac sódico	25,000 mg
Excipientes:	
Polietilenglicol 400	580,600 mg
Propilenglicol	55,200 mg
Povidona	55,200 mg
Agua purificada	88,000 mg
Cascarilla:	
Gelatina	251,654 mg
Sorbitol/Glicerina especial	151,546 mg
Rojo allure – FD&C # 40	35,000 µg

FORMA FARMACÉUTICA: Cápsulas blandas

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Analgésico. Antiinflamatorio.

INDICACIONES:
Tratamiento sintomático de corta duración en periartritis escapulohumoral, tendinitis, bursitis, dismenorrea, en pacientes en que no haya sido efectivo el tratamiento con monodrogas.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES:

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:
Diclofenac:
ALEFLEXIL contiene como uno de sus principios activos *Diclofenac*, nombre químico: ácido 2-[(2,6-diclorofenil) amino] feniiacético, un antiinflamatorio no esteroide (AINE) derivado del ácido feniiacético 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 (COX1 y COX2). Se ha informado que el *Diclofenac* en altas concentraciones inhibe la formación de metabolitos del ácido araquidónico, incluyendo leucotrienos, y de ácido 5 –hidroxieicosatetraenoico (5-HETE). Además, puede inhibir la migración de leucocitos, incluyendo leucocitos polimorfonucleares, hacia el sitio de

Dr. ABEL ERNESTO SANTOS
APODERADO
CATALENT ARGENTINA S.A.I.C.

Dr. MARCELO MARIANO TURSI
DIRECTOR TECNICO
M.N. 11706
CATALENT ARGENTINA S.A.I.C.

4041

PROYECTO DE PROSPECTO

ALEFLEXIL

PARACETAMOL
DICLOFENAC

Cápsulas blandas

Venta Bajo Receta | Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada cápsula blanda contiene:

Principios Activos:	
Paracetamol	300,000 mg
Diclofenac sódico	25,000 mg
Excipientes:	
Polietilenglicol 400	580,600 mg
Propilenglicol	55,200 mg
Povidona	55,200 mg
Agua purificada	88,000 mg
Cascarilla:	
Gelatina	251,854 mg
Sorbitol/Glicerina especial	151,546 mg
Rojo alluro – FD&C # 40	35,000 µg

FORMA FARMACÉUTICA: Cápsulas blandas

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Analgésico. Antiinflamatorio.

INDICACIONES:
Tratamiento sintomático de corta duración en periartritis escapulohumeral, tendinitis, bursitis, dismenorrea, en pacientes en que no haya sido efectivo el tratamiento con monodrogas.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES:

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:
Diclofenac:
ALEFLEXIL contiene como uno de sus principios activos *Diclofenac*, nombre químico: ácido 2-[(2,6-diclorofenil) amino] fenilacético, 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 (COX1 y COX2). Se ha informado que el *Diclofenac* en altas concentraciones inhibe la formación de metabolitos del ácido araquidónico, incluyendo leucotrienos, y de ácido 5 –hidroxieicosatetraenoico (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

Dr. ABEL ERNESTO SANTOS
APODERADO
CATALENT ARGENTINA S.A.I.C

Dr. MARCELO MARIANO TURS
DIRECTOR TÉCNICO
MN 11720
CATALENT ARGENTINA S.A.I.C

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.

Paracetamol:
ALEFLEXIL contiene además *Paracetamol* o Acetaminofeno, nombre químico N-acetil-p-aminofenol, un potente analgésico y antipirético de estructura no esteroide ni opioide.
Su acción analgésica es predominantemente central, pero, a diferencia de los analgésicos opioides, no se acompaña de modificaciones del sensorio o de la percepción. Su mecanismo no ha sido completamente elucidado aún. In vitro, *in vivo* y a las dosis terapéuticas habituales en general se comporta como un inhibidor débil de las ciclooxigenasas (COX) conocidas, pero a su vez muestra una sensibilidad diferente frente a las COX de diversos tejidos: no reduce significativamente la síntesis de prostaglandinas en pulmón, plaquetas ni en mucosa gástrica, muestra una inhibición significativa en el SNC, menor a nivel periférico y muy escasa en los sitios de exudación inflamatoria. La actividad anticiclooxigenasa del *Paracetamol* no permite explicar por sí misma su intensa actividad antinoceptiva, existiendo además evidencia de una interacción sinérgica subcortical-medular y de efectos a nivel del sistema serotoninérgico central.
El *Paracetamol* reduce la temperatura corporal cuando ésta ha sido elevada por pirógenos, tanto endógenos como exógenos, sin producir hipotermia. Los pirógenos modifican la respuesta de las neuronas termosensibles hipotalámicas llevando la puesta en marcha de los mecanismos de disipación de calor a temperaturas más elevadas que la fisiológica. El acceso febril cursa con aumento de prostaglandinas (PGE) y la administración de *Paracetamol* en los ventrículos cerebrales desciende la temperatura elevada por pirógenos o por ácido araquidónico pero no la provocada por la aplicación de PGE. Se acepta que su mecanismo de acción antipirética es central, directamente a nivel hipotalámico y consecuencia de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

FARMACOCINÉTICA:
Diclofenac:
Después de la administración oral, la absorción gastrointestinal del *Diclofenac* es completa y rápida. Las concentraciones plasmáticas máximas son alcanzadas alrededor de 1,25 horas después de su ingestión. 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-hidroxidiclofenac, y constituye aproximadamente el 40% de la dosis total excretada. Otros tres metabolitos del *Diclofenac* (3hidroxi, 5-hidroxi, 4,5-dihidroxidiclofenac) 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.

Dr. ABEL ERNESTO SANTOS
APODERADO
CATALENT ARGENTINA S.A.I.C

Dr. MARCELO MARIANO TURSI
DIRECTOR TÉCNICO
MN 8178
CATALENT ARGENTINA S.A.I.C.

4 0 4 99

(3544)

Paracetamol:
El *Paracetamol* se absorbe rápida y completamente a nivel gastrointestinal, alcanzando la concentración plasmática máxima entre 30 y 60 minutos, con una vida media de 2 horas.
Su unión a las proteínas plasmáticas es escasa (< 20%). Se metaboliza a nivel hepático, en su mayor parte mediante la conjugación con ácido glucurónico, también, con ácido sulfúrico y con cisteína. La capacidad de glucuronoconjugación es mayor en los adultos que en los niños.
Una pequeña fracción (4-5%) sufre una N-hidroxilación mediada por oxidasas mixtas y citocromo P450 y forma una sustancia de alta reactividad, la N-acetilbenzoquinoneimida, normalmente atrapada o inactivada por el glutatión y eliminada por conjugación con cisteína y ácido mercaptúrico. Este hecho cobra relevancia en casos de sobredosis debido a que la velocidad de formación de este metabolito puede superar a la de síntesis hepática de glutatión conduciendo a su fijación a las proteínas hepatocelulares con el consiguiente riesgo de necrosis.

POSOLOGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACION:
La dosis se establecerá individualmente de acuerdo con el criterio médico y cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación se aconseja:

Adultos y niños mayores de 12 años

Dosis habitual: 1 cápsula blanda de ALEFLEXIL cada 8 ó 12 horas.

Dosis máxima: 3 cápsulas blandas de ALEFLEXIL por día, repartidos en 2-3 tomas (cada 12-8 horas).

- ✓ Las cápsulas blandas pueden ingerirse indistintamente antes, durante o después de comidas ligeras, preferentemente con 1 vaso completo de agua o de otra bebida no alcohólica. La administración conjuntamente con comidas abundantes puede disminuir la velocidad de absorción de las sustancias activas.
- ✓ La duración del tratamiento se determinará según criterio médico de acuerdo al tipo y a la evolución de la afección.
- ✓ En pacientes con peso menor a los 60 kg, o en los que la severidad del cuadro, la medicación concomitante u otras patologías lo hagan necesario, la dosis diaria máxima total debe reducirse.
- ✓ La experiencia con otros AINE ha mostrado, que al iniciar la terapéutica con dosis máximas, en pacientes con riesgo aumentado debido a enfermedad renal o hepática, bajo peso corporal (< de 60 kg), edad avanzada, predisposición a úlcera péptica o sensibilidad conocida a los efectos de los AINE, es probable que se incremente la frecuencia de reacciones adversas, por lo cual se lo desaconseja.

CONTRAINDICACIONES:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la formulación.
Embarazo. Lactancia. Niños.
Pacientes con antecedentes de crisis asmáticas, urticaria u otras reacciones alérgicas con la administración de aspirina u otros AINE.
Úlcera gastroduodenal. Insuficiencia hepática o renal severa.

ADVERTENCIAS:
Este medicamento se administrará sólo por un corto período de tiempo. El uso prolongado del *Paracetamol* combinado con un *Antiinflamatorio no esteroide* puede incrementar el riesgo de efectos adversos renales.
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 hemorragies que otros individuos y la mayoría de los eventos adversos gastrointestinales de extrema gravedad se producen en esta población etaria.

Dr. ABEL ERNESTO SANTOS
APODERADO
CATALENT ARGENTINA S.A.I.C

Dr. MARCELO MARIANO TURSI
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11.766
CATALENT ARGENTINA S.A.I.C

Efectos hepáticos:
Pueden presentarse alteraciones en uno o más pruebas hepáticas. Estas anormalidades 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 con Diclofenac.
Como ocurre con otros AINE, si las pruebas hepáticas anormales persisten o empeoran, aparecieran los signos clínicos y/o síntomas relacionados con enfermedad hepática (p.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.
En ningún caso utilizar el producto después de la fecha de vencimiento.

PRECAUCIONES:
Generales:
ALEFLEXIL (*Diclofenac-Paracetamol*), 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 AINE, incluido el *Diclofenac*, por lo que se recomienda precaución, especialmente en pacientes con antecedentes de descompensación cardiaca, hipertensión u otra patología que predisponga a retención hidrosalina.
Efectos renales:
Los pacientes con mayor riesgo de presentar efectos adversos son aquellos con alteración previa de la función renal, insuficiencia cardiaca, 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 poscomercialización, 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.

Dr. ABEL ERNESTO SANTOS
APODERADO
CATALENT ARGENTINA S.A.I.C

Dr. MARCELO MARIANO TURSI
DIRECTOR TECNICO
M.N. 11.786
CATALENT ARGENTINA S.A.I.C

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* y del *Paracetamol* 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.
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 preexistente:
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 preexistente.
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 MEDICAMENTOSAS:
Alcohol:
El consumo crónico de alcohol en exceso puede aumentar el riesgo de afección hepática inducida por *Paracetamol*. Se recomienda evitar la administración regular o en altas dosis de *Paracetamol* a pacientes alcohólicos, salvo que puedan evitar la ingesta de alcohol.
Aspirina:
Administración concomitante desaconsejada debido al efecto aditivo de nefropatía e irritación gástrica de la aspirina. Asimismo no se puede descartar la posibilidad de una disminución de los efectos farmacológicos, interacción documentada para otros AINE, 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.
Anticonvulsivantes (fenitoína, barbitúricos, carbamazepina), isoniazida:
Su administración concomitante puede aumentar el riesgo de afección hepática inducida por *Paracetamol*. Asociación desaconsejada.
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.

Dr. ABEL ERNESTO SANTOS
APODERADO
CATALENT ARGENTINA S.A.I.C

Dr. MARCELO MARIANO TURSI
DIRECTOR TECNICO
MN 11798
CATALENT ARGENTINA S.A.I.C

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.
Otros fármacos:
En pequeños grupos de pacientes, la administración conjunta de azatioprina, sales de oro, cloroquina, d-penicilamina, prednisolona, doxiciclina, 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*.
Unión a Proteínas:
Estudios in vitro no revelan interferencia significativa del *Diclofenac* con diversos fármacos, entre ellos, ácido salicílico, tolbutamida, prednisolona o warfarina; benzilpenicilina, ampicilina, oxacilina, clortetraciclina, doxiciclina, cefalotina, eritromicina y sulfametoxazol.
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 descriptas 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.
- El *Paracetamol* puede producir resultado falso-positivo en la prueba del ácido 5-hidroxi-indolacético urinario.

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 anormalidad 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 fármaco no debería utilizarse durante el embarazo, a menos que los beneficios para la madre justifiquen el potencial riesgo para el feto.

ABEL ERNESTO SANTOS
APODERADO
ATALENT ARGENTINA S.A.I.C.

Dr. MARCELO MARIANO TURSI
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 7768
ATALENT ARGENTINA S.A.I.C.

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 potencialmente serias que el *Diclofenac* 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:
Esta forma farmacéutica no es adecuada para niños.
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.

REACCIONES ADVERSAS:
A las dosis terapéuticas el producto es generalmente bien tolerado. Se han descripto las siguientes reacciones adversas:
• *Ocasionales: Incidencia 1-10 %*
Generales: Dolor abdominal, cefalea, retención hidrosalina, distensión abdominal.
Gastrointestinales: Diarrea, dispepsia, náusea, constipación, flatulencia, alteración de pruebas hepáticas. En < 3% úlcera péptica con o sin perforación y/o sangrado.
Sistema Nervioso: Vértigo.
Piel: Rash, prurito.
Sentidos: Tinnitus.
• *Raras: Incidencia < 1%*
Generales: Malestar general, edema de labios y lengua, fotosensibilidad, reacciones anafilactoides, casos aislados de anafilaxia y edema laríngeo.
Cardiovasculares: Hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva.
Gastrointestinales: Vómitos, ictericia, melena, estomatitis, sequedad de mucosas, hepatitis, pancreatitis. Aisladamente: Lesiones esofágicas, necrosis hepática, cirrosis, síndrome hepatorrenal, colitis.
Hematológicas: Disminución de la hemoglobina, leucopenia, trombocitopenía, púrpura. Aisladamente: Eosinofilia, anemia, neutropenia, agranulocitosis, pancitopenia.
Sistema Nervioso: Insomnio/somnolencia, depresión, ansiedad, diplopía, irritabilidad. Aisladamente: Meningitis aséptica y convulsiones.
Respiratorio: Epistaxis, asma, edema laríngeo.
Piel y faneras: Alopecia, urticaria, dermatitis, angioedema. Aisladamente: Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatitis ampollar.
Sentidos: Visión borrosa, escotoma, pérdida de la audición, disgeusia.
Urogenital: Proteinuria. Aisladamente: Síndrome nefrótico, oliguria, necrosis papilar, insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial.

SOBREDOSIFICACIÓN:
Diclofenac
La sobredosificación puede ocasionar un incremento en la incidencia o severidad de alguna de las reacciones adversas conocidas del *Diclofenac*.
En caso de sobredosis deben aplicarse las medidas usuales de vaciado gástrico y soporte general.
La dosis de *Diclofenac* debe ser siempre individualizada, a la dosis efectiva menor, para minimizar los posibles efectos adversos de la misma.
En caso de sobredosis aguda sumado a lo comentado anteriormente, la diuresis forzada puede teóricamente ser beneficiosa, ya que la droga es excretada en la orina.

Dr. ABEL ERNESTO SANTOS
APODERADO
CATALENT ARGENTINA S.A.I.C.

Dr. MARCELO MARIANO TURSI
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 31786
CATALENT ARGENTINA S.A.I.C.

4041

Paracetamol
La sobredosis masiva de *Paracetamol* puede causar daño hepático en algunos pacientes. Sólo en raras ocasiones se ha observado dicho compromiso, tanto en adultos como en adolescentes, con la ingestión de dosis inferiores a los 10 gramos. Excepcionalmente se han descripto casos de extrema gravedad con sobredosis superiores a los 15 gramos, sin tratamiento.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, por ejemplo:

- *Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;*
- *Hospital de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115;*
- *Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.*

PRESENTACIONES: Envases conteniendo 10 y 20 cápsulas blandas.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:
Conservar a temperatura ambiente, no exceder los 30°C, proteger de la luz solar directa y del calor excesivo. No refrigerar.

ESTE MEDICAMENTO, COMO CUALQUIER OTRO DEBE MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministario de Salud.

Número de Certificado:

Director Técnico: Marcelo Mariano Tursi – Farmacéutico
Elaborado por Catalent Argentina SAIC
Avenida Márquez 691, Loma Hermosa, Partido de Tres de Febrero, (1657), Provincia de Buenos Aires.

Fecha última revisión:

DR. ABEL ERNESTO SANTOS
APODERADO
CATALENT ARGENTINA S.A.I.C.

DR. MARCELO MARIANO TURSI
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 01786
CATALENT ARGENTINA S.A.I.C.

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-006057-08-0

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 4041, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por CATALENT ARGENTINA S.A.I.C., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ALEFLEXIL

Nombre/s genérico/s: DICLOFENAC-PARACETAMOL

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Av. Márquez 691, Loma Hermosa, Partido de Tres de Febrero, Provincia de Buenos Aires.

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

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

Forma farmacéutica: CAPSULAS BLANDAS.

Nombre Comercial: ALEFLEXIL.

Clasificación ATC: M01AX.

Indicación/es autorizada/s: Tratamiento sintomático de corta duración en periartritis escapulohumeral, tendinitis, bursitis, dismenorrea, en pacientes en que no haya sido efectivo el tratamiento con monodroga.

Concentración/es: 300.00 MG de PARACETAMOL, 25.00 MG de DICLOFENAC.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual: Genérico/s: PARACETAMOL 300.00 MG, DICLOFENAC 25.00 MG. Excipientes: GELATINA 251.654 MG, POVIDONA 55.200 MG, PROPILENGLICOL 55.200 MG, POLIETILENGLICOL 400 580.600 MG, AGUA PURIFICADA 88.000 MG, ROJO ALLURA AC (F.D. Y C.N° 40) 0.035 MG, SORBITOL/GLICERINA 151.546 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC/PVDC CON PROTECCIÓN UV

Presentación: 10 Y 20 CAP BLAND

Contenido por unidad de venta: 10 Y 20 CAPSULAS BLANDAS

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30ºC. NO EXPONER A LA LUZ SOLAR. NO REFRIGERAR; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

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

Se extiende a CATALENT ARGENTINA S.A.I.C. el Certificado Nº 56765, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 13 JUL 2012 de _____ , siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

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

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 4041

DICTAMEN DE ACEPTACION- ASUNTOS JURIDICOS

EXPEDIENTE : 1-0047-0000-006057-08-0 ENCUADRE 1.2.1.a

LABORATORIO: CATALENT ARGENTINA S.A.I.C.

PRODUCTO: ALEFLEXIL

Acreditación de la Representación Legal

Acreditación de Personería

Se constata por medio de la consulta efectuada a la base de datos de esta Administración Nacional.

Documentación probatoria del consumo del Producto similar en el mercado interno de un País que integra la nómina del Anexo I del Decreto 150/92, según RC 748/92 (MSAS) y 988/92 (MEyOSP)(Evidencia de Comercialización).

La documentación que acredita el consumo de una especialidad medicinal similar en la República Argentina se acompaña a fs. 219.

Encuadre del trámite

El presente trámite se encuadra en el artículo 3° del Decreto 150/92.

Intervención de la Coordinación de Evaluación de Medicamentos.

Ha tomado la intervención de su competencia.

Intervención del I.N.A.M.E.

Ha tomado la intervención de su competencia.

Intervención del Departamento de Registro:

Ha tomado la intervención de su competencia.

En caso de intervención de terceros, Nota o contrato.

En virtud de lo expuesto, y encontrándose cumplidos los recaudos exigidos por el Artículo 3ro. del Decreto 150/92, esta Dirección de Asuntos Jurídicos no formula objeciones de orden legal y/o formal respecto de lo actuado,por lo que eleva los obrados con el visado del proyecto de disposición adjunto, como constancia de su intervención.

Firma y Sello

Dra. ENRIQUETA M. PEARSON
Jefa Departamento de Asuntos Legales
Dirección de Asuntos Jurídicos
A.N.M.A.T.

Dra. NORA ADELA DONATO
DIRECTORA
Dirección de Asuntos Jurídicos
A.N.M.A.T.

DIRECCION DE ASUNTOS JURIDICOS

Buenos Aires, 28 de junio de 2012

Dictamen nº: 001276/12