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

DISPOSICIÓN N° 4944

BUENOS AIRES, 11 JUL 2014

VISTO el Expediente nº 1-47-22434-12-2 del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BERNABO S.A. solicita una nueva forma farmacéutica para la especialidad medicinal denominada BERNADIOL / FLURBIPROFENO, autorizada por Certificado n° 56.788

Que lo solicitado se encuadra en los términos de la Ley N° 16.463, Decreto reglamentario N° 9.763/64, Decreto N° 150/92 (t.o Decreto N° 177/93) y normas complementarias.

Que como surge de la documentación aportada ha satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

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

DISPOSICIÓN Nº 4944

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos nº 1490/92 y nº 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase a la firma LABORATORIOS BERNABO S.A. para la especialidad medicinal que se denominará BERNADIOL FORTE AP / FLURBIPROFENO 200 mg la nueva forma farmacéutica de COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA, según datos característicos del producto que se detallan en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integral de la presente Disposición.

ARTICULO 2º. - Establécese que el Anexo de autorización de modificaciones forma parte integral de la presente disposición y deberá correr agregado al Certificado Nº 56.788 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 3º.- Acéptanse los proyectos de rótulos y proyecto de prospectos obrantes de fs. 22 a 30.

ARTICULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la nueva forma farmacéutica autorizada por la presente Disposición, el titular de la

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

DISPOSICIÓN Nº 4944

misma deberá notificar a esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación en los términos de la Disposición ANMAT N° 5743/09.

ARTICULO 5°.- Inscríbase la nueva forma farmacéutica autorizada en el Registro Nacional de Especialidades medicinales.

ARTICULO 6°. - Anótese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente nº 1-47-22434-12-2
DISPOSICIÓN Nº 4944
Vr

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....4944....., a los efectos de ser anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 56.788, y de acuerdo con lo solicitado por la firma LABORATORIOS BERNABO S.A. la nueva forma farmacéutica cuyos datos a continuación se detallan:

- NOMBRE COMERCIAL: BERNADIOL FORTE AP
- NOMBRE/S GENÉRICO/S: FLURBIPROFENO
- FORMA FARMACÉUTICA: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA
- CONCENTRACIÓN: FLURBIPROFENO 200 mg
- EXCIPIENTES: HIPROMELOSA 80 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 25 mg, POVIDONA K 30 13 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA / POLIETILENGLICOL 7 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 6 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA / TRIACETINA / DIOXIDO TITANIO / LACTOSA 3 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2 mg, LACTOSA MONOHIDRATO c.s.p. 410 mg.
- ENVASES Y CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: BLISTER PVC ANTIACTINICO / AL CON 8, 10, 15, 16, 20, 28, 30, 500 Y 1000

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

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA (LOS ULTIMOS DOS PARA USO HOSPITALARIO).

- PERIODO DE VIDA ÚTIL: VEINTICUATRO (24) MESES. CONSERVADO ENTRE 15 y 30° C.
- CONDICIÓN DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA.
- LUGAR DE ELABORACIÓN: LABORATORIOS BERNABO S.A.: TERRADA 2346 – CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (ELABORACION COMPLETA).
- Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal n° 4164/12
- Expediente trámite de autorización n° 1-47-982-12-9

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS BERNABO S.A., Certificado de Autorización n° 56.788, en la Ciudad de Buenos Aires, 11 JUL 2014 .....

Expediente nº 1-47-22434-12-2

DISPOSICIÓN N° 4944

vr

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Proyecto de rótulos y etiquetas Contenido: 8 comprimidos recubiertos

Industria Argentina

BERNADIOL FORTE AP

FLURBIPROFENO 200 mg

Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Vencimiento

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Flurbiprofeno 200 mg

Excipientes: (Hipromelosa, almidón pregelatinizado, povidona K 30, hidroxipropilmetilcelulosa/ polietilenglicol, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa triacetina/ dióxido de titanio/ lactosa, dióxido de silicio coloidal, lactosa monohidrato) c.s.p. 410 mg

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto

"Mantener fuera del alcance de los niños"

Conservar preferentemente a temperatura entre 15º y 30°C

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56788

Lote N°

Dirección Técnica: Rogelio José Calleja. Farmacéutico. Licenciado en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas.

LABORATORIOS BERNABO S.A.

Terrada 2346

C 1416 ARZ - CABA

Tel.: 4501-3278/79

www.laboratoriosbernabo.com

NOTA: Este texto se repite en los envases con 10, 15, 16, 20, 28, 30, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, estos dos últimos ostentarán la leyenda "USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO".

Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matías Carpani
Apoderado

Dr. ROGELIO J. CALLEJA
M.P. 6786
DIRECTOR TECNICO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

Proyecto de prospecto interno 4944 23

BERNADIOL FORTE AP

FLURBIPROFENO 200 mg

Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Composición:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Flurbiprofeno	200 mg
Hipromelosa	80 mg
Almidón pregelatinizado	25 mg
Povidona K 30	13 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa/ polietilenglicol	7 mg
Estearato de magnesio	6 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa/ triacetina/ dióxido titanio/ lactosa	3 mg
Dióxido de silicio coloidal	2 mg
Lactosa monohidrato c.s.p.	410 mg

Acción Terapéutica:

Antiinflamatorio no esteroideo con acción analgésica, antifebril y antiinflamatoria.
Código ATC: M01AE09

Indicaciones:

Tratamiento analgésico y antiinflamatorio en: artritis reumatoidea, osteoartritis, espondilitis anquilosante, síndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter, bursitis, reumatismo psoriásico, tendinitis, neuralgias, mialgias, dismenorrea primaria. En odontología: odontalgias, periodontitis, flemones, abscesos, pulpitis, gingivitis, disfunción témporo-maxilar, e inflamación por tratamientos mecánicos y quirúrgicos

Acción farmacológica:

El flurbiprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo, derivado del ácido aril-propiónico. Disminuye la biosíntesis de prostaglandinas y tromboxanos derivados

Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matías Carpani
Apoderado

Dr. ROGELIO J. CALLEJA
M.P. 6736
DIRECTOR TECNICO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

del ácido araquidónico, a través de la inhibición de la actividad de la enzima ciclo-oxigenasa.

Farmacocinética:

El flurbiprofeno es bien absorbido luego de su administración por vía oral. La concentración plasmática máxima, se logra aproximadamente 2 horas luego de la administración de una dosis oral única.

Las concentraciones plasmáticas máximas de flurbiprofeno de acción prolongada son menores y mas tardías que las obtenidas con las formas de liberación inmediata.

El estado estacionario se alcanza dentro de los 2-3 días.

La velocidad de absorción puede ser más lenta cuando se lo administra conjuntamente con las comidas sin afectar la cantidad total de droga absorbida. La vida media de eliminación es de aproximadamente 5,7 horas. Se une a las proteínas plasmáticas en un 99%. El flurbiprofeno difunde a través del líquido sinovial. Presenta una concentración sinovial a las 6 horas de administrado que persiste durante más de 6 horas. Las concentraciones máximas obtenidas son de aproximadamente ¼ de las concentraciones plasmáticas máximas.

EL metabolismo del flurbiprofeno se realiza en el hígado mediante reacciones de hidroxilación y conjugación.

Su principal metabolito es el 4'-hidroxi-flurbiprofeno, que ha demostrado en animales poca actividad antiinflamatoria. Los metabolitos inactivos son excretados en la orina. El flurbiprofeno no se acumula ni induce o inhibe a las enzimas hepáticas. La excreción del flurbiprofeno se completa luego de las 24 horas de la dosis final.

Posología – Modo de administración:

La posología es de 1 comprimido por día que debe tomarse preferentemente durante las comidas. BERNADIOL FORTE AP está recomendado como terapia de mantenimiento en pacientes que toman BERNADIOL/ FLURBIPROFENO 100 mg con dosis ajustadas a 200 mg.

Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matías Carpani
Apoderado

Dr. ROGELIO J. CALLEJA
M.P. 6756
DIRECTOR TECNICO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

4944 28

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al flurbiprofeno, aspirina, otros agentes antiinflamatorios no esteroides (AINE), o a algunos de los componentes de la fórmula.

Antecedentes de broncoespasmo, rinitis o urticaria asociados al uso de apirina u otros AINE.

Ulcera péptica (presencia o antecedentes). Insuficiencia cardíaca severa

Insuficiencia hepática severa, insuficiencia renal severa, niños menores de 15 años, embarazo (ver embarazo / lactancia).

Anticoagulantes orales, otros AINE (incluidos los salicilatos en dosis elevadas), heparinas (vía parenteral), litio, metotrexato (utilizado en dosis superiores a 15 mg/semana), ticlopidina

Advertencias:

Las hemorragias gastrointestinales o las úlceras y/ó perforaciones pueden producirse en cualquier momento del tratamiento sin que se presenten, signos previos o antecedentes. El riesgo relativo aumenta en los pacientes de edad avanzada, debilitados y de bajo peso corporal, sometidos a tratamiento anticoagulante o antiagregación plaquetaria.

Los pacientes que sufren de asma asociada con rinitis crónica, sinusitis crónica y/o poliposis nasal, tienen mayor riesgo de manifestación alérgica en el curso de la ingesta de aspirina y/o AINE que el resto de la población. La administración de este tipo de medicamentos puede provocar crisis asmática.

Insuficiencia renal:

Los AINE, al inhibir la acción vasodilatadora de las prostaglandinas renales, son susceptibles de provocar insuficiencia renal por disminución de la filtración glomerular. Este efecto indeseable es dosis – dependiente. Al comienzo del tratamiento o luego de un aumento de la posologia, se recomienda realizar un control de la diuresis y de la función renal en pacientes que presenten factores de riesgo tales como: edad avanzada, hipovolemia (independientemente de la causa), insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, nefropatía lúpica, cirrosis hepática descompensada o la ingesta de medicamentos como IECA, sartanes, diuréticos, etc.

Retención Hidrosalina:

Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matias Carpani
Apoderado

Dr. ROGELIO J. CALLEJA
M.P. 6756
DIRECTOR TECNICO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

Existe la posibilidad de retención hidrosalina con edemas, hipertensión arterial o aumento de la tensión arterial y agravamiento de la insuficiencia cardíaca. Se requiere control clínico desde el comienzo
del tratamiento en casos de hipertensión arterial o insuficiencia cardíaca. Es posible una disminución del efecto de los antihipertensivos.

Hipercalemia:

Se requiere un control regular de la calemia en casos como la hipercalemia favorecida por la diabetes o por un tratamiento concomitante con medicamentos hipercalemiantes. Los antiinflamatorios pueden enmascarar la sintomatología de los procesos infecciosos.

Fertilidad:

Se deberá tener en cuenta los datos descriptos en la bibliografía en cuanto a la presencia de casos de infertilidad secundaria anovulatoria, por falta de ruptura del folículo de De Graff, reversibles al interrumpirse el tratamiento en pacientes tratados por períodos prolongados con algunos inhibidores de la síntesis de prostaglandinas.

Precauciones:

No deberá administrarse en forma concomitante con otros AINE.

Puede presentarse broncoespasmo en pacientes que padecen o tienen antecedentes de asma bronquial, deberá emplearse con precaución en estos pacientes. Los AINE pueden provocar nefrotoxicidad, incluida nefritis intersticial, síndrome nefrótico e insuficiencia renal. En pacientes con disfunción renal, cardíaca o hepática, se deberá administrar con precaución.

En los pacientes que poseen una hemoglobina inicial de 10 g/dl o menos o en pacientes que reciben terapia prolongada, se hace necesaria la determinación de sangre oculta en materia fecal.

Se recomienda precaución al administrar a pacientes con hipertensión. El flurbiprofeno puede prolongar el tiempo de sangría y se debe administrar con precaución a pacientes que puedan presentar trastornos hemorrágicos.

El mareo y los trastornos visuales son posibles efectos indeseables derivados de los AINE. Si se vieran afectados, los pacientes no deberán conducir vehículos ni operar maquinarias.

Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matías Carpani
Apoderado

Dr. Rodolfo J. Calleja
M.P. 1756
Director Técnico
Laboratorios Bernabo S.A.

4944

Interacciones medicamentosas:

Algunos medicamentos pueden favorecer la aparición de una hipercalemia: sales de potasio, diuréticos hipercalemiantes, inhibidores de la enzima convertidora, inhibidores de la angiotensina II, antiinflamatorios no esteroideos, heparinas (de bajo peso molecular o no fraccionadas, ciclosporina, tacrolimus, trimetoprima.

La administración simultánea de flurbiprofeno con las siguientes drogas, requiere un control estricto:

- Otros AINE (incluidos los salicilatos en dosis elevadas): aumento del riesgo de úlceras y hemorragias digestivas.
- Anticoagulantes orales y heparinas (vía parenteral): aumento del riesgo hemorrágico por inhibición de la función plaquetaria y agresión de la mucosa gastroduodenal debida a los AINE.
- Litio: aumento de la litemia que puede alcanzar valores tóxicos (disminución de la excreción renal de litio).
- Metotrexato utilizado en dosis superiores a 15 mg/semana: aumento de la toxicidad hematológica.
- Ticlopidina: aumento del riesgo hemorrágico (sinergia de las actividades antiplaquetarias).
- Diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora, inhibidores de la angiotensina II: insuficiencia renal aguda en el paciente deshidratado. Por otra parte, reducción del efecto antihipertensivo por los IECA y los inhibidores de la angiotensina II. Se recomienda hidratar al paciente y controlar la función renal al comienzo del tratamiento.
- Pentoxifilina: aumento del riesgo hemorrágico.
- Zidovudina: riesgo de toxicidad sobre la serie roja (acción sobre los reticulocitos), con anemia severa 8 días después de la introducción de los AINE.
- Betabloqueantes: reducción del efecto antihipertensivo.
- Ciclosporina: riesgo de efectos nefrotóxicos, especialmente en pacientes de edad avanzada.
- Trombolíticos: aumenta el riesgo hemorrágico.

La cimetidina aumenta el área bajo la curva (ABC) del flurbiprofeno.

Dr. ROGELIO J. CALLEJA
M.P. 5756
DIRECTOR TECNICO
LABORATORIOS BERNABO S.A

Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matías Carpani
Apoderado

Alteraciones en Pruebas de Laboratorio:

El flurbiprofeno afecta los resultados de las pruebas de coagulación realizadas en pacientes que reciben anticoagulantes.

El flurbiprofeno, no modifica los parámetros de laboratorio de la función tiroidea.

Se han encontrado anormalidades en las pruebas de funcionamiento hepático hasta en un 15% de los pacientes que reciben antiinflamatorios no esteroideos.

El indicador más sensible es el incremento de los valores de TGP. Las elevaciones significativas (3 veces el valor superior normal) de la TGP o TGO en estudios clínicos controlados fueron menores al 1%. En los pacientes con alteraciones significativas en las pruebas de laboratorio o con signos de disfunción hepática severa debe discontinuarse el tratamiento con flurbiprofeno.

Embarazo y lactancia:

Se deberá evitar su empleo durante el último trimestre del embarazo. El empleo de agentes AINE durante el tercer trimestre de embarazo puede provocar el cierre prematuro del conducto arterioso fetal en el útero e hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. El flurbiprofeno pasa a la leche materna en concentraciones muy bajas, por lo que es poco probable que el lactante se vea afectado. Se debe seguir la recomendación del médico.

Empleo en pediatría

No indicado para niños menores de 15 años de edad.

Empleo en geriatría

Los pacientes ancianos son más susceptibles a los efectos colaterales del flurbiprofeno.

Conducción y utilización de maquinarias:

Prevenir a los pacientes sobre la posible aparición de vértigos.

Carcinogénesis – mutagénesis – trastornos de la fertilidad:

No hubo evidencia de carcinogénesis, mutagénesis ni trastornos de la fertilidad en estudios realizados en ratas.

Bernabo S.A.
Dr. Luis Matías Carpani
Apoderado

DR. ROGELIO J. CALLEJA
M.P. 6756
DIRECTOR TECNICO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas grastrointestinales fueron las más comunes, con ulceración y hemorragia (las más severas). En pacientes que recibieron flurbiprofeno durante 6 meses con hasta 300 mg/día y durante 3 años con dosis de 200 mg/día, se observaron los siguientes efectos adversos.

Gastrointestinales (26.5%): dispepsia (5.9%); náuseas (con o sin vómitos) (5.4%); dolor gastrointestinal (4.5%); sangrado gastrointestinal (0.3%); diarrea (2.3%); constipación (1.6%); gastritis (0.3%); flatulencia (0.3%); anorexia (0.5%); ulceración péptica (0.3%); melena (0.1%); estomatitis (0.3%); otros (4.7%).

SNC (7.2%): dolor de cabeza (2.0%); mareos (1.6%); depresión (0.6%); somnolencia (0.4%); insomnio (0.2%); confusión (0.2%); otros (2.2%). Se han observado vértigo, parestesia, nerviosismo, alteración del humor, ataxia y temblores.

Dermatológicos (1.7%): rash (0.9%); prurito (0.6%); urticaria (0.1%) y sequedad en la piel (0.1%).

Se han informado dos casos con síndrome de Stevens-Johnson.

Renales (1%): edema (0.6%); polaquiuria (0.3%) y hematuria (0.1%). Se han informado disuria, incontinencia y anormalidades urinarias (disminución de la osmolalidad, albuminuria).

Hematológicos (0.3%): epistaxis (0.2%) y anemia (0.1%). Se han observado anemia aplásica, trombocitopenia, granulocitopenia, leucopenia, púrpura y petequias.

Respiratorios (0.8%): boca/nariz seca (0.4%); dolor torácico (0.3%) y disnea (0.1%). Se ha observado asma.

Cardiovasculares: Ocasionales: Palpitaciones (0.1%), hipertensión arterial, alteración de la función cardíaca, vasodilatación. Raros: Arritmia, angor.

Varios: Aumento/Pérdida de peso (0.2%), agotamiento (0.6%), sudoración (0.4%), sofocación (0.2%) y otros (2.1%)

Hepáticos Raros: Aumento de las transaminasas y fosfatasa alcalina. Hepatitis.

Sensoriales: Se informó un caso de tinitus. Se han informado visión borrosa, conjuntivitis, fotofobia, acomodación anormal, opacidad de la córnea y alteraciones en el gusto.

Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matías Carpani
Apodorado

Dr. ROGELIO J. CALLEJA
M.P. 6756
DIRECTOR TECNICO
LABORATORIOS BERNABO S.A.

Sobredosificación:

Los signos y síntomas de sobredosis pueden incluir náuseas, vómitos, cefalea, somnolencia, visión borrosa, ataxia, miosis, disminución del tono muscular, dolor epigástrico, elevación de las enzimas hepáticas y mareos. El tratamiento debe incluir lavado gástrico y, si fuera necesario, corrección de los electrólitos séricos. Se sugiere la hidratación y alcalinización de la orina para favorecer su excreción urinaria.

No hay anlidoto especifico para la intoxicación con flurbiprofeno.

liAnte la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano ó comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatria Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777"

"Mantener fuera del alcance de los niños"

Conservar preferentemente a temperatura entre 15° y 30°C

Presentación: envases con 8, 10, 15, 16, 20, 28, 30, 500 Y 1000 comprimidos recubiertos (últimos dos para uso hospitalario).

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 56788

Director Técnico: Rogelio José Calleja. Farmacéutico. Licenciado en Industrias **Bioquí mico-Farmacéuticas.**

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.
Terrada 2346
C 1416 ARZ - CABA
TEL.: 4501-3278/79
www.laboratoriosbernabo.com

Fecha de última revisión: ...*1...*/ ...