



"2014 – Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown, en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

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

DISPOSICIÓN N° 3877

BUENOS AIRES, 09 JUN 2014

VISTO, el Expediente n° 1-47-2895-12-1 del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVA ARGENTIA S.A., solicita se autorice una nueva forma farmacéutica para la especialidad medicinal denominada VESALION FLEX / DICLOFENAC SODICO – PRIDINOL MESILATO, autorizada por Certificado n° 43.878.

§ Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, importación, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos N° 9.763/94, Decreto N° 150/92 (t.o Decreto N° 177/93) y normas complementarias.

Que como surge de la información aportada la firma recurrente ha cumplido con los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

§
Q Que el producto será elaborado en el establecimiento COLBRAS INDUSTRIA E COMERCIO LTDA. sito en ESTRADA DOS ESTUDANTES 349,



"2014 – Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown, en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

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

DISPOSICIÓN N° 3877

BARRIO RIO COTIA, SAN PABLO, REPUBLICA FEDERATIVA DEL BRASIL;
aprobada por esta Administración.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los
Decretos n° 1490/92 y n° 1271/13.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma NOVA ARGENTIA S.A. la nueva forma
farmacéutica CAPSULAS BLANDAS, en la concentración de DICLOFENAC
SODICO 50 mg – PRIDINOL MESILATO 4 mg, para la especialidad
medicinal que se denominará VESALION FLEX CB, con la siguiente
composición de excipientes: POLIETILENGLICOL 600 450 mg, AGUA
PURIFICADA 33,6 mg, GLICERINA 22,4 mg, GELATINA 139,86 mg,
GLICERINA 33,3 mg, SOLUCION DE SORBITOL 33,3 mg, AGUA
PURIFICADA 16,65 mg, COLORANTE FD&C AMARILLO # 6 0,3333 mg; a
expenderse en envase: BLISTER DE ALUMINIO/PVC-PCTFE CON FILTRO



"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown, en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

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

DISPOSICIÓN N°

3877

UV conteniendo 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56 y 60 CAPSULAS BLANDAS; efectuándose su elaboración en el establecimiento COLBRAS INDUSTRIA E COMERCIO LTDA. sito en ESTRADA DOS ESTUDANTES 349, BARRIO RIO COTIA, SAN PABLO, REPUBLICA FEDERATIVA DEL BRASIL (ELABORACION DE LAS CAPSULAS BLANDAS A GRANEL) y el establecimiento ROEMMERS S.A.I.C.F. sito en JOSE E. RODO 6424, CABA Y ALVARO BARROS 1113, LUIS GUILLON, PARTIDO DE ESTEBAN ECHEVERRIA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (BLISTEADO Y ESTUCHADO); con la condición de expendio de venta BAJO RECETA y un período de vida útil de VEINTICUATRO (24) MESES y condiciones de conservación EN LUGAR SECO A TEMPERATURA MENOR A 30 °C.

ARTICULO 2º - Acéptanse los proyectos de rótulos a fojas 29, 30, 31 y prospectos de fojas 32 al 61.

ARTICULO 3º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado n° 43.878 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 4º - Inscribábase al producto antes mencionado, en sus diferentes formas farmacéuticas y demás especificaciones que surjan de los artículos precedentes en el Registro Nacional de Especialidades



"2014 – Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown, en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

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

DISPOSICIÓN Nº **3877**

Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 5º.- Con carácter previo a la comercialización de la nueva forma farmacéutica autorizada por la presente Disposición, el titular de la 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 técnica en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5743/09.

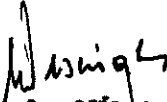
ARTICULO 6º - Anótese, gírese al Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese el interesado y hágasele entrega de la copia autenticada de la presente Disposición junto con los proyectos de rótulos y prospectos autorizados. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente nº 1-47-2895-12-1

R. DISPOSICIÓN Nº **3877**

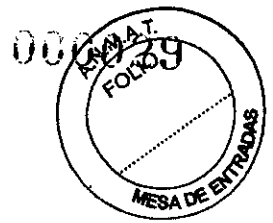
ff

g


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

ORIGINAL
A Argentina

3877



INDUSTRIA ARGENTINA

CONTENIDO: Envases conteniendo 7
cápsulas blandas.

VESALION FLEX CB
DICLOFENAC/ PRIDINOL

Cápsulas blandas

Vía oral

VENTA BAJO RECETA

Fórmula

Cada cápsula blanda contiene: Diclofenac sódico 50,00 mg; Pridinol mesilato 4,00 mg.
Excipientes: Polietilenglicol 600 450,00 mg; Agua purificada 33,60 mg; Glicerina 22,40 mg;
Gelatina 139,8600 mg; Glicerina 33,3000 mg; Solución de sorbitol 33,3000 mg; Agua
purificada 16,6500 mg; Colorante FD&C amarillo # 6 0,0333 mg.

Posología: Ver prospecto interior.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: Rita Alejandra Ricci - Farmacéutica

Elaborado en Estrada dos Estudiantes 349, Barrio Río Cotia, San Pablo, Brasil
Estuchado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Buenos Aires y/o Alvaro Barros 1113 –
B1838CMC – Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires.

NOVA ARGENTIA S.A.
Alvaro Barros 1113 – Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires

Fecha de Vencimiento:

Partida N°:

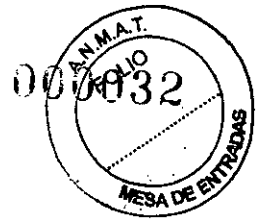
NOTA: Este mismo proyecto de rótulo se utilizará para los envases conteniendo 10, 14, 15,
20, 28, 30, 50, 56 y 60 cápsulas blandas.

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODEADA
DNI 13.072.758

NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA N° 12.172

ORIGINAL
A Argentina

3877



INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

VESALION FLEX CB
DICLOFENAC/ PRIDINOL

Cápsulas blandas

Vía oral

FORMULA

Cada cápsula blanda contiene: Diclofenac sódico 50,00 mg; Pridinol mesilato 4,00 mg.
Excipientes: Polietilenglicol 600 450,00 mg; Agua purificada 33,60 mg; Glicerina 22,40 mg; Gelatina 139,8600 mg; Glicerina 33,3000 mg; Solución de sorbitol 33,3000 mg; Agua purificada 16,6500 mg; Colorante FD&C amarillo # 6 0,0333 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Analgésico, antiinflamatorio. Miorrelajante.

INDICACIONES

VESALION FLEX CB está indicado para el tratamiento de procesos dolorosos inflamatorios que cursan con contractura musculoesquelética. Afecciones reumáticas articulares y extraarticulares: periartritis de hombro, síndromes dolorosos vertebrales (lumbalgia, lumbociatalgia, cervicobraquialgia), fibrositis, mialgia, torticolis. Traumatismos, esguinces.

ACCIÓN FARMACOLOGICA

VESALION FLEX CB es la asociación de Diclofenac sódico, un potente analgésico y antiinflamatorio no esteroide (AINE) y Pridinol mesilato, un miorrelajante de acción central.

Mecanismo de acción: Diclofenac: Su acción farmacológica resulta en parte de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y de su liberación durante el proceso inflamatorio, por inhibición de las ciclooxigenasas (COX1 y COX2). También se ha informado que el Diclofenac en altas concentraciones inhibe la formación de metabolitos del ácido araquidónico, incluyendo los leucotrienos y el ácido 5-hidroxiicosatetraenoico (5-HETE). Además, puede inhibir la migración de leucocitos hacia el sitio de la inflamación y la agregación plaquetaria inducida por ADP y colágeno. Diclofenac impide la liberación de enzimas lisosomales a partir de leucocitos polimorfonucleares e inhibe la producción de superóxido y la quimiotaxis leucocitaria. Su efecto analgésico se relaciona con la disminución de los mediadores de la vía nociceptiva, bloqueando la generación de impulsos a nivel periférico. Asimismo se postula una acción central, de mecanismo no opioide, a nivel hipotalámico. Posee además un efecto antipirético vinculado con la disminución de la actividad de las prostaglandinas a nivel hipotalámico, en el centro termorregulador, favoreciendo la pérdida de calor.

Pridinol: Es un miorrelajante de acción central. Ejerce un efecto inhibitorio selectivo a nivel del sistema nervioso central y, consecuentemente, sobre los segmentos espinales y sus correspondientes arcos reflejos. Se ha descrito cierta acción de tipo antimuscarínica.

GRACIELA B. SHIMYASHIKI
APODERADA
DNI 13.072.758

NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA Nº 2.172

Farmacocinética:

Diclofenac: El Diclofenac se absorbe en un 100% después de su administración oral, en comparación con la administración IV, según se determinó mediante la recuperación urinaria. Debido al metabolismo de primer paso hepático, la disponibilidad sistémica de la dosis absorbida es del 50%. La concentración plasmática máxima (Tmax) se produce a las 2,3 horas de administrado. Los alimentos no tienen efecto alguno sobre el grado de absorción del Diclofenac. Sin embargo, generalmente hay una demora de la absorción de 1 a 4.5 horas y una reducción de los niveles plasmáticos máximos de <20%. El volumen de distribución aparente (V/F) del Diclofenac sódico es de 1.4 L/kg. El Diclofenac se une en más del 99% a las proteínas plasmáticas humanas, principalmente a la albúmina. La unión proteica es constante dentro del rango de concentraciones plasmáticas que se alcanza con las dosis recomendadas (0.15-105 µg/ml). El Diclofenac difunde dentro y fuera del líquido sinovial. La difusión dentro de la articulación se produce cuando los niveles plasmáticos son superiores a los que se encuentran en el líquido sinovial, tras lo cual el proceso se revierte y los niveles en el líquido sinovial son superiores a los niveles plasmáticos. Se desconoce si la difusión dentro de las articulaciones cumple alguna función en la eficacia del Diclofenac. Se han identificado cinco metabolitos del Diclofenac en plasma y orina humana: 4'-hidroxi-; 5-hidroxi-; 3'-hidroxi-; 4',5-dihidroxi y 3'-hidroxi-4'-metoxi Diclofenac. En pacientes con disfunción renal, después de la administración de una única dosis oral las concentraciones máximas de los metabolitos 4'-hidroxi- y 5-hidroxi-Diclofenac fueron alrededor del 50% y del 4% del compuesto madre, en comparación con las concentraciones del 27% y del 1% que se observaron en voluntarios sanos normales. Los metabolitos del Diclofenac atraviesan un proceso de glucuronidación y sulfatación, seguido de la excreción biliar. Uno de los metabolitos del Diclofenac, el 4'-hidroxi-Diclofenac, presenta una actividad farmacológica muy débil. El Diclofenac se elimina a través del metabolismo y posterior excreción urinaria y biliar de los metabolitos glucurónidos y sulfato conjugados. La excreción urinaria del Diclofenac intacto es mínima o nula. Aproximadamente el 65% de la dosis se excreta en la orina y alrededor del 35% se excreta en la bilis en forma de conjugados de Diclofenac intacto más metabolitos. Debido a que la eliminación renal no es una vía de eliminación significativa del Diclofenac intacto, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve a moderada. La vida media terminal del Diclofenac intacto es de aproximadamente 2 horas.

Poblaciones especiales:

Pacientes pediátricos: No se ha investigado la farmacocinética de Diclofenac en pacientes pediátricos.

Insuficiencia hepática: El metabolismo hepático es responsable de casi el 100% de la eliminación del Diclofenac, de modo que los pacientes con patologías hepáticas pueden requerir una reducción de la dosis de **VESALION FLEX CB** respecto de la dosis recomendada para pacientes con función hepática normal.

Insuficiencia renal: Se ha estudiado la farmacocinética del Diclofenac en pacientes con

GRACIELA B. SHIKVASHIK
APODERADA
DNI 13.072.758

NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA Nº 12.172

insuficiencia renal y no se han detectado diferencias en relación a los individuos sanos. En pacientes con insuficiencia renal (clearance de inulina 60-90, 30-60 y <30 ml/min; N=6 en cada grupo), los valores del AUC y la velocidad de eliminación fueron comparables a los valores de los individuos sanos.

Pridinol: En los animales de experimentación, luego de la administración oral de Pridinol marcado radiactivamente (pridinol-C¹⁴), la radioactividad máxima en plasma se detecta dentro de la primera hora siguiente a la administración. Del 30 al 40% de la dosis marcada se encuentra en la bilis y los tejidos, especialmente hígado y riñones, lo que indica que Pridinol es rápidamente captado por los tejidos luego de la administración (a los 30 minutos su concentración es mayor en tejidos que en plasma). A las 12 horas, el 94% de la radioactividad se mide fuera del tracto digestivo. El pridinol-C¹⁴ es eliminado en un 80% a las 24 horas y en un 96% a los 4 días; 56% mediante excreción urinaria.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

La dosis se adaptará a cada caso particular, de acuerdo el criterio médico y al cuadro clínico del paciente.

La dosis habitual recomendada es: 1 cápsula blanda cada 12 horas.

Dosis máxima: 1 cápsula cada 8 horas.

En pacientes con peso menor de 60 kg, ancianos, debilitados, o en los que la severidad del cuadro, la medicación concomitante u otras patologías lo hagan necesario, la dosis máxima diaria debe reducirse.

El médico determinará la duración del tratamiento de acuerdo al tipo y a la evolución de la afección.

Forma de administración: Administrar preferentemente después de las comidas, con un vaso de agua u otra bebida no alcohólica.

CONTRAINDICACIONES

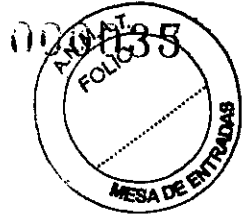
Hipersensibilidad a los principios activos (Diclofenac y Pridinol) o a cualquiera de los componentes de la fórmula. **VESALION FLEX CB** no debe ser administrado en pacientes con antecedentes de asma, urticaria u otro tipo de reacciones alérgicas a la aspirina o a otros AINEs. En estos pacientes se han informado reacciones de tipo anafilácticas graves, raramente fatales, a los AINEs. Úlcera gastroduodenal. Insuficiencia hepática o renal severas. Debido a posibles efectos anticolinérgicos, no se recomienda su administración en casos de: glaucoma de ángulo estrecho, trastornos urodinámicos con retención urinaria, oclusión mecánica del tracto gastrointestinal, taquiarritmias, megacolon y edema agudo de pulmón. Embarazo. Lactancia.

ADVERTENCIAS

Los pacientes tratados con AINEs pueden presentar en cualquier momento del tratamiento, con o sin síntomas de advertencia, toxicidad gastrointestinal seria, como por ejemplo

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA
DNI 16.072.758

NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA Nº 12.172



inflamación, hemorragia, ulceración y perforación del estómago, intestino delgado o intestino grueso. Los problemas gastrointestinales superiores tales como dispepsia, son comunes y también pueden surgir en cualquier momento durante el tratamiento con AINEs. Por lo tanto, ya sea el médico o el paciente deben estar alerta a la aparición de ulceraciones y hemorragias, aunque no haya antecedentes de síntomas del tracto gastrointestinal. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y/o síntomas de toxicidad gastrointestinal seria y sobre los pasos que deben seguir en caso de producirse. No se ha demostrado la utilidad de los monitoreos periódicos de laboratorio, como tampoco se los ha evaluado adecuadamente. Sólo uno de cada cinco pacientes que desarrollan un evento adverso gastrointestinal superior serio durante el tratamiento con un AINE es sintomático. Se ha demostrado que las úlceras del tracto gastrointestinal superior, hemorragias graves o perforación causadas por los AINEs sólo afectan al 1% de los pacientes tratados durante 3 a 6 meses y al 2-4% de los pacientes tratados durante un año. Estas tendencias continúan aumentando la probabilidad de desarrollar un evento gastrointestinal serio en algún momento del tratamiento. Incluso el tratamiento a corto plazo no está exento de riesgos. Los AINEs deben prescribirse con suma precaución en aquellos pacientes con antecedentes de úlcera o hemorragia intestinal. La mayoría de los informes espontáneos de eventos gastrointestinales fatales son de pacientes de edad avanzada o debilitados, por lo cual se recomienda tener especial precaución con esta población. A fin de minimizar los potenciales riesgos de un evento adverso gastrointestinal, se debe administrar la mínima dosis efectiva durante el mínimo tiempo posible. En los pacientes de alto riesgo, se debe considerar la posibilidad de administrar otros tratamientos alternativos que no incluyan AINEs. Los estudios demostraron que los pacientes con antecedentes de úlcera péptica y/o hemorragia gastrointestinal tratados con AINEs tienen un riesgo 10 veces mayor de desarrollar una hemorragia gastrointestinal que quienes no presentan estos factores de riesgo. Además de los antecedentes de úlcera, los estudios farmacoepidemiológicos han identificado a otros tratamientos concomitantes o condiciones comórbidas que pueden incrementar el riesgo de hemorragia gastrointestinal, tales como: tratamiento con corticosteroides orales, tratamiento con anticoagulantes, tratamiento prolongado con AINEs, tabaquismo, alcoholismo, edad avanzada y un estado general de salud deteriorado.

Se debe tener una precaución especial en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardiaca, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINEs. Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el uso de Diclofenac, sobre todo a dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos prolongados, se puede asociar a un moderado aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus). En consecuencia, los pacientes que presenten hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad coronaria establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas sólo deberían recibir tratamiento con Diclofenac si el médico juzga que la relación beneficio-riesgo para el paciente es favorable. Esta misma valoración debería

GRACIELA B. SHIMYASHIKI
APODERADA
DNI 13.072.758

NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA N° 12.172

realizarse antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos (p.ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

Como sucede con otros AINEs, pueden observarse reacciones anafilactoideas en pacientes sin exposición previa conocida al Diclofenac. No debe administrarse **VESALION FLEX CB** a pacientes que presenten la tríada de la aspirina (cuyos síntomas incluyen asma bronquial, rinitis e intolerancia a la aspirina). Este complejo de síntomas generalmente se observa en pacientes asmáticos que experimentan rinitis con o sin pólipos nasales o que presentan un broncoespasmo grave, potencialmente fatal, cuando toman aspirina u otros AINEs. En caso de producirse una reacción anafilactoidea debe procurarse atención médica de urgencia.

No se recomienda el uso de **VESALION FLEX CB** en pacientes con nefropatía avanzada. No obstante, si es necesario iniciar el tratamiento con un AINE se deberá monitorear la función renal del paciente.

PRECAUCIONES

El Diclofenac no debe ser utilizado como reemplazo de los corticosteroides ni utilizarse para el tratamiento de la insuficiencia de corticosteroides. La interrupción abrupta de los corticosteroides puede exacerbar la enfermedad. En aquellos pacientes que se encuentren bajo tratamiento prolongado con corticosteroides se debe reducir gradualmente la dosis si se decide suspenderlos.

La actividad farmacológica del Diclofenac como reductor de la fiebre y la inflamación puede reducir la utilidad de estos signos diagnósticos para detectar complicaciones de enfermedades dolorosas presumiblemente no infecciosas.

En hasta el 15% de los pacientes tratados con AINEs, incluido el Diclofenac, se pueden observar elevaciones de uno o más parámetros hepáticos. Estas anomalías de laboratorio pueden progresar, mantenerse sin cambios o ser transitorias durante el tratamiento. Teniendo en cuenta esta experiencia, los pacientes bajo tratamiento crónico con Diclofenac deben realizar controles periódicos de las transaminasas. En los estudios clínicos de Diclofenac se han informado elevaciones significativas de la ALT o la AST (tres o más veces por encima del límite superior normal) en aproximadamente el 2%-4% de los pacientes, incluso elevaciones importantes (ocho o más veces por encima del límite superior normal) en cerca del 1% de los pacientes. Además se han informado en raras oportunidades casos de reacciones hepáticas graves, incluyendo ictericia y hepatitis fulminante fatal, necrosis hepática e insuficiencia hepática, algunos con resultados fatales. Si el paciente presenta síntomas y/o signos que sugieran disfunción hepática o anomalías en el hepatograma, deberá ser evaluado para detectar evidencias de una reacción hepática más grave durante el tratamiento con Diclofenac. Si se presentan signos y síntomas clínicos compatibles con hepatopatía o una manifestación sistémica (por ej.: eosinofilia, rash, etc.), se debe suspender el tratamiento con **VESALION FLEX CB**.

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA
DNI 13.072.758

NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12.172

Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con **VESALION FLEX CB** en pacientes con deshidratación importante. Se recomienda rehidratar a los pacientes antes de comenzar el tratamiento con **VESALION FLEX CB**. También se recomienda tener precaución en pacientes con nefropatía previa. Como sucede con otros AINEs, la administración prolongada de Diclofenac ha producido necrosis papilar renal y otros cambios medulares renales. También se ha observado toxicidad renal en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales cumplen una función de compensación para mantener la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de antiinflamatorios no esteroides puede producir una reducción dosis-dependiente de la formación de prostaglandinas y, secundariamente, una reducción del flujo de sangre renal, lo cual puede precipitar una descompensación renal manifiesta. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar esta reacción son aquellos que presentan un deterioro de la función renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, aquellos bajo tratamiento con diuréticos e inhibidores de la ECA y los pacientes de edad avanzada. La suspensión del tratamiento con antiinflamatorios no esteroides generalmente permite recuperar el estado previo al tratamiento.

Los metabolitos del Diclofenac se eliminan principalmente a través de los riñones. No se ha estudiado el grado de acumulación de los metabolitos en pacientes con insuficiencia renal. Como sucede con otros AINES, cuyos metabolitos se excretan por vía renal, los pacientes con un deterioro significativo de la función renal deben ser objeto de un monitoreo exhaustivo.

En ocasiones se observa anemia en pacientes tratados con AINEs, incluido el Diclofenac. Esto puede deberse a retención de líquidos, pérdida gastrointestinal o a un efecto no completamente descrito sobre la eritropoyesis. Los pacientes bajo tratamiento prolongado con AINEs, incluido el Diclofenac, deben someterse a controles de los niveles de hemoglobina y del hematocrito ante la presencia de signos o síntomas de anemia. Todos los fármacos que inhiben la síntesis de prostaglandinas pueden interferir en alguna medida con la función plaquetaria y las respuestas vasculares ante una hemorragia. Los AINEs inhiben la agregación plaquetaria y se ha demostrado que prolongan el tiempo de sangrado en algunos pacientes. A diferencia de la aspirina, su efecto sobre la función plaquetaria es cuantitativamente menor, de menor duración y reversible. El Diclofenac en general no afecta el recuento de plaquetas, el tiempo de protrombina (PT) o el tiempo de tromboplastina parcial (PTT). Los pacientes tratados con **VESALION FLEX CB** que pueden verse afectados en forma adversa por alteraciones de la función plaquetaria, así como aquellos que presentan trastornos de la coagulación o están recibiendo tratamiento anticoagulante, deben ser monitoreados exhaustivamente.

En algunos pacientes tratados con AINEs se ha observado retención de líquido y edema. Por lo tanto, al igual que otros AINEs, el Diclofenac debe administrarse con precaución a los pacientes con retención del líquido, hipertensión e insuficiencia cardíaca.

Los pacientes con asma pueden tener asma sensible a la aspirina. El uso de aspirina en pacientes con asma sensible a la aspirina se ha asociado con broncoespasmo grave, el cual

GRACIELA B. SHAYASHKI
APODERADA
DNI 13.072.758

NOVA ARGENTIA S.A.
FITA ALEJANDRA RICCI
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA N° 12.172

puede ser fatal. En estos pacientes sensibles a la aspirina se ha informado reactividad cruzada, incluyendo broncoespasmo, entre la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroides, por lo tanto **VESALION FLEX CB** no debe administrarse en pacientes con este tipo de sensibilidad a la aspirina y sólo debe utilizarse con precaución en pacientes con asma preexistente.

En los pacientes bajo tratamiento prolongado con AINEs se debe monitorear periódicamente el hemograma y el perfil químico (incluyendo transaminasas). Si se desarrollan signos y síntomas clínicos que indiquen una patología hepática o renal, o manifestaciones sistémicas (por ej.: eosinofilia, rash, etc.), o si las anomalías en el hepatograma persisten o empeoran, se debe suspender el tratamiento con **VESALION FLEX CB**.

Interacciones medicamentosas: **Del Diclofenac:** Aspirina: La administración de Diclofenac concomitantemente con aspirina reduce su unión a las proteínas. Se desconoce la significación clínica de esta interacción; sin embargo, al igual que con otros AINEs, en general no se recomienda administrar concomitantemente Diclofenac y aspirina debido al potencial de que aumenten los efectos adversos. Digoxina: Si se usa concomitantemente, el Diclofenac puede aumentar las concentraciones plasmáticas de digoxina. Se recomienda el control de los niveles séricos de digoxina. Metotrexato: Se ha informado que los AINEs aumentan la concentración plasmática del metotrexato y en consecuencia pueden aumentar la toxicidad del mismo. Se recomienda tener precaución cuando se administren AINEs concomitantemente con metotrexato. Ciclosporina: El Diclofenac, al igual que otros AINEs, puede afectar las prostaglandinas renales y aumentar la toxicidad de ciertos fármacos. Por lo tanto, el tratamiento concomitante con VESALION puede exacerbar la nefrotoxicidad de la ciclosporina. Se recomienda tener precaución cuando se administre VESALION concomitantemente con ciclosporina. Inhibidores de la ECA: Los informes sugieren que los AINEs pueden reducir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA. Esta interacción requiere precaución cuando se administren concomitantemente AINEs e inhibidores de la ECA. Furosemida: Los estudios clínicos, como también las observaciones posteriores al inicio de la comercialización, han demostrado que el Diclofenac puede reducir el efecto natriurético de la furosemida y de las tiazidas en algunos pacientes. Esta respuesta se ha atribuido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales. Durante el tratamiento concomitante con AINEs se deberá monitorear al paciente para detectar signos de insuficiencia renal y para garantizar la eficacia del diurético. Litio: Los AINEs han originado elevaciones de los niveles plasmáticos y reducciones del clearance renal de litio. La concentración mínima media de litio aumentó un 15% y el clearance renal se redujo alrededor de un 20%. Estos efectos se han atribuido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales por parte del AINE. Por lo tanto, si se administra en forma concomitantemente AINEs y litio deberá monitorearse de cerca al paciente para detectar signos de toxicidad por litio. Warfarina: Los efectos de la warfarina y los AINEs sobre la hemorragia GI son sinérgicos, de modo que aquellos pacientes que reciben tratamiento con ambos fármacos tienen un riesgo mayor de desarrollar hemorragia gastrointestinal seria que

GRACIELA B. SHIMASHIKI
APODERADA
DNI 13.072.758

NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12172

aquellos tratados con cada fármaco individualmente. **Del Pridinol:** Los posibles efectos anticolinérgicos pueden hacerse evidentes o intensificarse por la administración concomitante de amantadina, quinidina, antidepresivos tricíclicos o neurolépticos. El alcohol y los psicotrópicos pueden producir efectos aditivos.

Embarazo: Los estudios de reproducción realizados en ratas y conejos con Diclofenac no han demostrado evidencias de anomalías en el desarrollo. Son conocidos los efectos de los antiinflamatorios no esteroides sobre el sistema cardiovascular fetal (cierre del ductus arteriosus). En estudios realizados en animales de experimentación con AINEs y otros fármacos que inhiben la síntesis de prostaglandinas se ha observado un aumento en la incidencia de distocia, demora del parto y menor sobrevivencia de las crías. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas con la asociación de Diclofenac y Pridinol. **VESALION FLEX CB** está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia: Se desconoce si el Diclofenac y el Pridinol se excretan en la leche materna. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna y al potencial de reacciones adversas serias para el lactante, se deberá tomar la decisión de suspender la lactancia o el tratamiento con **VESALION FLEX CB**, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico: Como con todos los AINEs, se debe tener precaución cuando se administre este fármaco a pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años).

REACCIONES ADVERSAS

Diclofenac:

En pacientes tratados con Diclofenac u otros AINEs, las reacciones adversas que se han informado con mayor frecuencia en aproximadamente 1% al 10% de los pacientes son: Reacciones gastrointestinales que incluyen dolor abdominal, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia, hemorragia/perforación grave, ardor estomacal, náuseas, úlceras GI (gástricas/duodenales) y vómitos. Anomalías de la función renal, anemia, mareos, edema, aumento de las enzimas hepáticas, cefalea, aumento del tiempo de sangría, prurito, rash y tinnitus.

Otras reacciones adversas informadas ocasionalmente son:

Generales: fiebre, infección, sepsis. **Aparato cardiovascular:** insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, taquicardia, síncope. **Aparato digestivo:** sequedad bucal, esofagitis, úlcera gástrica/péptica, gastritis, hemorragia gastrointestinal, glositis, hematemesis, hepatitis, ictericia. **Sistema sanguíneo y linfático:** equimosis, eosinofilia, leucopenia, melena, púrpura, hemorragia rectal, estomatitis, trombocitopenia. **Metabólicas y nutricionales:** alteraciones del peso. **Sistema nervioso:** ansiedad, astenia, confusión, depresión, trastornos del sueño, mareos, insomnio, malestar general, nerviosismo, parestesia, somnolencia, temblor, vértigo. **Aparato respiratorio:** asma, disnea. **Piel y extremidades:** alopecia, fotosensibilidad, aumento de la sudoración. **Sentidos especiales:**

GRACIELA BUSHINYANSKI
APODERADA
DNI 13.072.758

NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA N° 12.172

visión borrosa. Aparato urogenital: cistitis, disuria, hematuria, nefritis intersticial, oliguria/poliuria, proteinuria, insuficiencia renal.

Otras reacciones adversas informadas en raras oportunidades incluyeron:

Generales: reacciones anafilácticas, alteraciones del apetito, muerte. Aparato cardiovascular: arritmia, hipotensión, infarto de miocardio, palpitaciones, vasculitis. Aparato digestivo: colitis, eructación, insuficiencia renal, pancreatitis. Sistema sanguíneo y linfático: agranulocitosis, anemia hemolítica, anemia aplásica, linfadenopatía, pancitopenia. Metabólicas y nutricionales: hiperglucemia. Sistema nervioso: convulsiones, coma, alucinaciones, meningitis. Aparato respiratorio: depresión respiratoria, neumonía. Piel y extremidades: angioedema, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria. Sentidos especiales: conjuntivitis, trastornos de la audición.

Pridinol: Aunque no son frecuentes con las dosis recomendadas, pueden presentarse efectos anticolinérgicos leves como disminución de la sudoración, enrojecimiento cutáneo, trastornos de la acomodación, sequedad de mucosas. Con dosis elevadas, aumento de la presión intraocular, taquicardia, dificultad miccional, excitación psicomotriz y/o alucinaciones.

SOBREDOSIS

No se han reportado hasta el presente casos de sobredosis no tratada, con la asociación Meloxicam / Pridinol. Los síntomas de sobredosis aguda de AINEs generalmente se limitan a letargo, somnolencia, náuseas, vómitos y dolor epigástrico, los cuales generalmente son reversibles con tratamiento de soporte. Puede producirse hemorragia gastrointestinal. También puede producirse hipertensión, insuficiencia renal aguda, depresión respiratoria y coma, pero estas complicaciones son raras. Se han informado reacciones anafilactoideas con dosis terapéuticas de AINEs, por ende también pueden ser observadas en casos de sobredosis. La sobredosis de AINEs debe tratarse sintomáticamente con tratamiento de soporte. No hay antidotos especiales. La emesis y/o la administración de carbón activado (60 a 100 g en adultos y 1 a 2 g/kg en niños) y/o de un catártico osmótico puede estar indicada en pacientes que se presenten con síntomas dentro de las 4 horas de la ingestión o después de haber recibido una sobredosis importante (5 a 10 veces la dosis usual). Debido al alto grado de unión a las proteínas, la diuresis forzada, la alcalinización de la orina, la hemodiálisis o la hemoperfusión no resultan de utilidad.

Ante la eventualidad de una intoxicación, consultar con urgencia al médico o comunicarse con los siguientes teléfonos de Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría R. Gutiérrez: (011) 4962 - 6666/2247

Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654 - 6648/4658 - 7777

GRACIELA B. SHINYASHIKI
AFODERADA
DNI 13.072.758

NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA Nº 12.172

PRESENTACION

VESALION FLEX CB cápsulas blandas: Envases conteniendo 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56 y 60 cápsulas blandas.

Fecha de última revisión:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: Rita Alejandra Ricci - Farmacéutica

Elaborado en Estrada dos Estudiantes 349, Barrio Río Cotia, San Pablo, Brasil
Estuchado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Buenos Aires y/o Alvaro Barros 1113 – B1838CMC – Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires.

NOVA ARGENTIA S.A.

Álvaro Barros 1113 – Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA
DNI 13.072.758

NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA N° 12.173