



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-11043681-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2020-11043681-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma TRH PHARMA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada DICLOGESIC RELAX / DICLOFENAC SÓDICO - PRIDINOL MESILATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / DICLOFENAC SÓDICO 50 mg - PRIDINOL MESILATO 4 mg; aprobada por Certificado N° 45.756.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma TRH PHARMA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DICLOGESIC RELAX / DICLOFENAC SÓDICO - PRIDINOL MESILATO, Forma farmacéutica y concentración:

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / DICLOFENAC SÓDICO 50 mg - PRIDINOL MESILATO 4 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-29226587-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.756, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2020-11043681-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2020.05.15 14:45:48 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRÓNICA - GDE  
Date: 2020.05.15 14:45:52 -03:00



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**DICLOGESIC RELAX®**

**DICLOFENAC SODICO 50 mg – PRIDINOL MESILATO 4 mg**

**Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

**FORMULA:**

<b>Principios activos</b>	<b>mg / Unidad</b>
Diclofenac Sódico	50,000
Mesilato de Pridinol	4,200
<b>Excipientes</b>	
Lactosa Monohidrato	27,800
Almidón de Maíz	20,000
Povidona K30	5,250
Celulosa Microcristalina PH102	56,000
Aerosil 200 (Dióxido de Silicio)	1,750
Croscarmelosa Sódica ( Ac-Di-Sol)	8,250
Estearato de Magnesio	1,750
Eudragit L30 D55	6,25
Polietilenglicol 6000 Polvo	0,21
Tween 80 ( Polisorbato)	0,21
Dióxido de Titanio	1,02
Talco	1,64
Antiespumante Silicona	0,020
Trietilcitrate (Tec)	0,62
Laca Azul Brillante 13 %	0,019
Laca Tartrazina 25 %	0,011

**ACCIÓN TERAPÉUTICA.**

Antiinflamatorio. Analgésico. Miorrelajante.

**INDICACIONES.**

Diclogesic Relax® está indicado en el tratamiento de lumbalgias, lumbociatalgias, tortícolis, discopatías, periartrosis de hombro, cervicobraquialgias, esguinces, contracturas, desgarros.

**trb pharma s.a.**

Farm. TELMA M. FIANDRINO  
DIRECTORA TÉCNICA  
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

**trb pharma s.a.**

JULIETA ROMANENGI  
APODERADA

IF-2020-11413538-APN-DGA#ANMAT

Página 19 de 31



## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES.

### ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

El **Diclofenac** es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas: éstas desempeñan una acción importante en el mecanismo de la inflamación, dolor y fiebre, la hialuronidasa producida por gérmenes y la agregación plaquetaria. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas le otorga actividad antiinflamatoria, y contribuye en su eficacia de aliviar el dolor relacionado con la inflamación. En relación a su efecto analgésico, el Diclofenac no es un narcótico.

El **Pridinol** es un relajante muscular de acción central efectivo sobre el espasmo muscular. El mecanismo de acción no se encuentra completamente dilucidado aunque su actividad depresora sobre el sistema nervioso central puede contribuir a su efecto miorelajante.

### FARMACOCINÉTICA.

En condiciones de ayuno, el **Diclofenac** se absorbe completamente en el tracto gastrointestinal; sin embargo, y debido al metabolismo hepático de primer paso, solo un 50 % de la dosis absorbida se encuentra sistemáticamente disponible.

La concentración plasmática de Diclofenac posee una vida media de aproximadamente 2 horas. El clearance y el volumen de distribución son de alrededor de 350 mL / min y 550 mL / kg, respectivamente. Más del 99 % del Diclofenac está unido reversiblemente a la albúmina plasmática. Como ocurre con otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), el Diclofenac difunde dentro y fuera del líquido sinovial; la difusión en la articulación ocurre cuando la concentración en el plasma es más elevada que en el líquido sinovial, después de lo cual, el proceso se invierte y la concentración en el fluido sinovial es mayor a la del plasma.

El Diclofenac es metabolizado y subsecuentemente excretado por orina y bilis como sus metabolitos conjugados con ácido glucurónico y ácido sulfúrico. Aproximadamente el 65 % de la dosis es excretada por orina y el 35 % por la bilis. Los conjugados del Diclofenac sin metabolizar que se excretan por orina y por bilis son alrededor de un 5 - 10 % y menos de 5 %, respectivamente. Muy pequeña cantidad de la droga es excretada sin metabolizar y/o conjugar. Los conjugados del metabolito principal forman el 20 - 30 % de la dosis excretada en orina y 10 - 20 % de la dosis excretada en la bilis. Los conjugados de los restantes tres metabolitos juntos suman alrededor de un 10 - 20 % de la dosis excretada en orina y pequeñas cantidades excretadas por bilis. La vida media de eliminación para estos metabolitos es más corta que la de la droga. La excreción urinaria de un metabolito adicional (de vida media 80 horas) suma solo un 1,4 % de la dosis oral. El grado de acumulación de los metabolitos del Diclofenac es desconocido. Algunos metabolitos pueden tener actividad.

Un estudio de cuatro semanas comparando perfiles de nivel plasmático de Diclofenac en una población de adultos jóvenes (26-46 años) contra adultos mayores (66-81 años) no demostró diferencias entre los grupos estudiados.

Un estudio de ocho días, en el que se comparó la cinética del Diclofenac en pacientes con osteoartritis mayores de 65 años contra menores de esa edad, no demostró ninguna diferencia significativa entre los dos grupos con respecto a concentración máxima (C<sub>máx</sub>), tiempo máximo (T<sub>max</sub>), o Área bajo la Curva (AUC).

Hasta la fecha, no se han detectado diferencias en la farmacocinética del Diclofenac en los estudios realizados en pacientes con insuficiencia renal (50 mg Diclofenac intravenoso) o hepática (100 mg Diclofenac solución oral). En pacientes con insuficiencia renal (N=5, clearance de creatinina 3 - 42 mL/min), los valores de AUC y los valores de eliminación eran comparables a los mismos en individuos sanos. En pacientes con cirrosis confirmada por biopsia o hepatitis activa crónica (transaminasas elevadas variables y bilirrubina levemente elevada, N=10), las concentraciones del Diclofenac y los valores urinarios de la eliminación del fármaco eran comparables a los mismos en individuos sanos.

El **Pridinol** se absorbe en el tracto gastrointestinal alcanzado una concentración pico-plasmática una hora después de su administración. El 30-40% de la dosis se concentra en bilis y en otros tejidos, especialmente hígado y riñón. La eliminación urinaria se produce en forma de droga no conjugada en un 9% y un porcentaje similar como su conjugado glucurónico.

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO  
DIRECTORA TÉCNICA  
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

trb pharma s.a.

JULIETA ROMANENGI  
APODERADA

IF-2020-11413538-APN-DGA#ANMAT



### POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN.

La dosis se ajustará al criterio médico y a las características del cuadro clínico.

La dosis recomendada es 1 comprimido recubierto 2 veces por día, preferentemente después de la ingesta. Dosis máxima: 4 comprimidos por día.

### CONTRAINDICACIONES.

Úlcera gastroduodenal. Hipersensibilidad conocida al Diclofenac. Hipersensibilidad conocida al Pridinol. Al igual que otros agentes antiinflamatorios no esteroides, Diclogesic Relax® está contraindicado en pacientes a quienes el ácido acetilsalicílico y otros agentes inhibidores de la prostaglandina sintetasa desencadenen ataques de asma, urticaria o rinitis aguda.

Al igual que todo medicamento, no se aconseja el uso de Diclogesic Relax® en el embarazo hasta tanto estudios completos garanticen la inocuidad sobre tal estado. El Diclofenac se excreta en parte con la leche materna, por lo que no se recomienda su utilización durante la lactancia.

No se recomienda el uso de Diclogesic Relax® en niños mientras no se determine su utilidad y dosificación en pediatría.

### ADVERTENCIAS.

❖ **Efectos Gastrointestinales:** Se han reportado casos de úlcera péptica y sangrado gastrointestinal en pacientes que recibieron Diclofenac. Por esta razón, tanto los médicos como los pacientes deben estar alertas ante ulceraciones y sangrados en aquellos pacientes que son tratados en forma crónica con Diclofenac a pesar de ausencia de síntomas gastrointestinales previos. Se recomienda que los pacientes se mantengan en la menor dosis posible de Diclofenac, en tanto y en cuanto con ella obtengan una respuesta terapéutica satisfactoria.

*Riesgo de Ulceraciones Gastrointestinales, Sangrado y Perforación durante la terapia con AINEs:* Serias lesiones gastrointestinales como sangrado, ulceración y perforación pueden ocurrir en cualquier momento, con o sin síntomas, en los pacientes tratados de forma crónica con AINEs. Aunque los problemas en el tracto gastrointestinal superior, como la dispepsia, al principio de la terapia son comunes y pueden ser considerados de menor importancia, el médico debe estar alerta ante ulceraciones y sangrados en los pacientes tratados en forma crónica con AINEs, hasta en aquellos que no hayan presentado síntomas en el tracto gastrointestinal con anterioridad. En pacientes que se observaron durante estudios clínicos que van desde varios meses hasta 2 años de duración, las úlceras sintomáticas del tracto gastrointestinal superior, sangrado o perforación, aparecen aproximadamente en el 1% de los pacientes a los 3 a 6 meses y cerca del 2 - 4 % en pacientes tratados durante 1 año. Los médicos deben informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de una lesión seria sobre el tracto gastrointestinal y que pasos seguir en caso de ocurrir. Los estudios realizados hasta la fecha no han identificado un grupo de pacientes que se encuentren fuera de riesgo de desarrollar úlcera péptica y sangrado. A excepción de una historia anterior de incidentes gastrointestinales serios y otros factores de riesgo conocidos por estar asociados con enfermedad de úlcera péptica, como ser alcoholismo, tabaquismo, etc. no se han asociado otros factores de riesgo, como sexo o edad. Los pacientes ancianos o más débiles parecen tolerar mucho menos la ulceración o el sangrado que otros individuos y los casos fatales se han reportado en esta población. Los estudios a la fecha no aportan conclusiones en lo referente al riesgo relativo de varios AINEs a causar estas manifestaciones. Las dosis elevadas de AINEs probablemente acarreen un riesgo mayor de estas reacciones, aunque no existen en la mayoría de los casos estudios clínicos controlados que lo demuestren. Ante la consideración de la administración de dosis relativamente elevadas (dentro del rango de dosificación recomendado) el beneficio debe compensar por anticipado el riesgo potencial creciente de lesiones en el tracto gastrointestinal.

❖ **Efectos Hepáticos:** Durante la terapia con Diclofenac pueden elevarse una o más pruebas de laboratorio. Estas anomalías pueden progresar, permanecer sin cambios o ser transitorias con el tratamiento continuo. Aumentos límites (de menos de 3 veces el límite superior del rango normal) o aumentos mayores de las transaminasas ocurrieron

2020

en alrededor de 15 % de los pacientes tratados con Diclofenac. De las enzimas hepáticas, SGPT es una de las recomendadas para monitorear el daño hepático.

Durante los estudios clínicos, aumentos significativos (más de 3 veces el límite superior del rango normal) de SGOT ocurrieron en alrededor del 2 % de 5.700 pacientes. En estudios clínicos de larga duración, abiertos y controlados, aumentos significativos de SGPT y / o SGOT ocurrieron en alrededor de 4 % de 3.700 pacientes tratados durante 2 - 6 meses, incluyendo aumentos marcados (más de 8 veces el límite superior del rango normal) en alrededor de 1 % de 3.700 pacientes. En este estudio, una incidencia mayor del aumento de SGPT o SGOT, se observó en pacientes que recibieron Diclofenac cuando se los comparaba con otros AINEs. El aumento de las transaminasas se vio con más frecuencia en pacientes con osteoartritis que en pacientes con artrosis. En estudios de farmacovigilancia, se han encontrado casos aislados de reacción hepática severa, incluyendo necrosis hepática, ictericia y hepatitis fulminante con y sin ictericia. Algunos de estos casos derivaron en trasplante hepático. Los médicos deben medir las enzimas transaminasas periódicamente en los pacientes que reciben terapia de largo plazo con Diclofenac, ya que la hepatotoxicidad severa puede desarrollarse sin síntomas distinguibles. Los tiempos óptimos de realizar la primera medida de transaminasas y las mediciones subsiguientes se desconocen. En el mayor estudio clínico en EE. UU. que involucró a 3.700 pacientes monitoreados a las 8 semanas y 1.200 pacientes monitoreados a las 24 semanas, la mayoría de los aumentos significativos de las transaminasas hepáticas se detectaron antes de que los pacientes sufrieran algún síntoma. En 42 de los 51 pacientes de todos los estudios clínicos que desarrollaron aumentos en las transaminasas, se observaron ensayos anormales durante los 2 primeros meses de la terapia con Diclofenac. La experiencia post venta ha demostrado que las reacciones hepáticas severas pueden ocurrir en cualquier momento del tratamiento con Diclofenac. Casos de hepatotoxicidad inducida por el fármaco se reportaron en el primer mes y algunos casos en los dos primeros meses del tratamiento. Basándose en estas experiencias, las transaminasas deberán monitorearse entre las 4 y 8 semanas de iniciado el tratamiento con Diclofenac (ver **PRECAUCIONES – Pruebas de laboratorio**).

Al igual que durante la terapia con otros AINEs, si las pruebas de laboratorio anormales persisten o empeoran, o si los signos clínicos o los síntomas de enfermedad hepática se desarrollan, o si ocurrieran manifestaciones clínicas sistémicas, debe discontinuarse de inmediato la administración de Diclofenac.

Para minimizar la posibilidad de que el daño hepático se torne severo entre las mediciones de las transaminasas, los médicos deberían informar al paciente de los signos y síntomas de alerta de hepatotoxicidad (náuseas, fatiga, letargo, prurito, ictericia, etc) y las acciones apropiadas que debe tener el paciente si estos signos y síntomas aparecen.

- ❖ **Reacciones anafilácticas:** Al igual que en el tratamiento con otros AINEs, las reacciones anafilácticas pueden ocurrir en pacientes que nunca antes hayan estado expuestos al Diclofenac. No debe administrarse Diclofenac a pacientes alérgicos a la aspirina. Los signos típicamente ocurren en pacientes asmáticos quienes experimentan rinitis con o sin pólipos nasales, o quienes exhiben broncoespasmos severos, potencialmente fatales luego de ingerir aspirina u otro AINE. Se han reportado reacciones fatales en esos pacientes (ver **CONTRAINDICACIONES, y PRECAUCIONES – Asma Preexistente**). Deberá prestarse ayuda de emergencia en casos que ocurran reacciones anafilactoideas.
- ❖ **Insuficiencia Renal Avanzada:** En los casos en los que hay una enfermedad renal avanzada, el tratamiento con Diclofenac, al igual que con cualquier otro AINE, solo debe iniciarse con un monitoreo cercano de las funciones renales del paciente (ver **PRECAUCIONES – Efectos Renales**).
- ❖ **Embarazo:** En los embarazos avanzados, el Diclofenac debe, al igual que otros AINEs, evitarse dado que provocará cierre prematuro de los conductos arteriales del feto (ver **PRECAUCIONES – Embarazo, Efectos Teratogénicos, Trabajo de Parto y Alumbramiento**).



**PRECAUCIONES.**

Diclogesic Relax® no debe ser utilizado concomitantemente con otros productos que contengan Diclofenac dado que éste circula en plasma como anión.

- ❖ **Retención de Fluidos y Edemas:** La retención de fluidos y la aparición de edemas se observaron en algunos pacientes a los que se les administró Diclofenac. Por esta razón, el Diclofenac, al igual que otros AINEs, deben ser utilizados con precaución en pacientes con antecedentes de descompensación cardiaca, hipertensión u otras condiciones que predispongan a retención de fluidos.
- ❖ **Efectos Hematológicos:** Se han evidenciado algunos casos de Anemia en pacientes que reciben Diclofenac o algún otro AINE. Esto puede deberse a retención de fluidos, pérdida de sangre por el tracto gastrointestinal o por un efecto aún no descrito sobre la eritropoyesis.
- ❖ **Efectos Renales:** Como grupo terapéutico, los AINEs fueron asociados con necrosis papilar renal y otras patologías renales en la administración a largo plazo en animales. En estudios sobre animales con Diclofenac vía oral, se evidenció cierta toxicidad renal. Se observaron incidentes aislados de necrosis papilar en algunos animales a los que se les administraron altas dosis (20-120 mg/kg) en varios estudios subagudos. En pacientes tratados con Diclofenac, se reportaron casos aislados de nefritis intersticial y necrosis papilar (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Una segunda forma de toxicidad renal, generalmente asociada a la administración de AINEs, se ve en pacientes con predisposición a una reducción en el flujo sanguíneo renal o volumen sanguíneo, donde las prostaglandinas renales tienen un rol importante en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINE resulta en una disminución dosis dependiente de la síntesis de prostaglandinas y, seguido a esto, una reducción del flujo sanguíneo renal, que puede precipitarse en una falla renal. Los pacientes de riesgo ante esta reacción son aquellos con insuficiencia de la función renal, falla cardíaca, insuficiencia hepática, pacientes que toman diuréticos y ancianos. Al discontinuar la terapia con el AINE, generalmente el paciente vuelve al estado pretratamiento.

Se han reportado algunos casos significativos de falla renal en pacientes que recibían tratamiento con Diclofenac durante la post venta, pero no se observaron en los más de 4.000 pacientes con los que se realizó el estudio clínico, cuyos valores de creatinina y urea séricas se monitorearon. Solo hubo once pacientes (0,3 %) cuyos valores de creatinina y urea séricas fueron mayores a 2,0 mg / dL y 40 mg / dL, respectivamente, mientras se los trataba con Diclofenac. (aumento promedio de los 11 pacientes: creatinina 2,3 mg/dL y urea 28,4 mg/dL).

Dado que los metabolitos del Diclofenac son eliminados principalmente por los riñones, los pacientes con insuficiencia renal severa deberán monitorearse más de cerca que aquellos pacientes con función renal normal.

- ❖ **Porfiria:** El uso de Diclofenac en pacientes con Porfiria Hepática, debe evitarse. Al día de hoy, solo un caso ha sido descrito en el que el Diclofenac provocó en el paciente un ataque de Porfiria. El mecanismo por el que el Diclofenac causa dichos ataques, fue demostrado en ratas, y al igual que algunos otros AINEs es a través de la simulación del precursor de la porfirina, Ácido Delta Aminolevulínico (ALA).
- ❖ **Meningitis Aséptica:** Al igual que con otros AINEs, la meningitis aséptica acompañada de fiebre y coma se observó en raras ocasiones en pacientes tratados con Diclofenac. A pesar de que es más probable que ocurra en pacientes con Lupus Eritematoso y enfermedades asociadas al tejido conectivo, se ha reportado en pacientes que no poseían trastornos crónicos de este tipo.  
En caso de desarrollarse síntomas de meningitis en pacientes en tratamiento con Diclofenac, la posibilidad de relacionarlos con el Diclofenac debe ser considerada.
- ❖ **Asma Preexistente:** Alrededor del 10 % de los pacientes con Asma pueden ser sensibles a la aspirina. El uso de la aspirina en pacientes sensibles a esta, se ha asociado a broncoespasmo severo, el cual puede resultar fatal. Dadas las reacciones cruzadas entre la aspirina y otros AINEs que se han reportado en pacientes sensibles a la aspirina, incluyendo broncoespasmo, el Diclofenac no debe ser administrado en pacientes con esta sensibilidad y debe ser utilizado con precaución en pacientes con asma preexistente.

- ❖ **Otras Precauciones:** La actividad farmacológica del Diclofenac puede reducir la fiebre y la inflamación y por lo tanto disminuir la utilidad de estos signos en el diagnóstico. En orden de evitar la exacerbación de las manifestaciones de insuficiencia adrenal, los pacientes que están bajo tratamiento prolongado con corticosteroides deberán tener su terapia regulada lentamente más que discontinuada abruptamente, cuando el Diclofenac se agrega a un programa de tratamiento. Se han reportado casos de visión borrosa o disminuida, y / o cambios en la visión de los colores. Debe discontinuarse la medicación si el paciente desarrolla estos síntomas, y realizarse un examen oftalmológico que incluya campo visual y prueba de colores.
- ❖ **Pruebas de laboratorio:** Las transaminasasa y otras enzimas hepáticas deben monitorearse en aquellos pacientes tratados con AINEs. Se recomienda que la determinación se realice cada 4 semanas al iniciar la terapia y en intervalos de ahí en adelante. Si se desarrollan signos y / o síntomas consistentes con enfermedad hepática, o en caso de ocurrir manifestaciones sistémicas y las pruebas hepáticas son anormales, persisten o empeoran, debe discontinuarse de inmediato la administración de Diclofenac. En pacientes tratados con AINEs de forma crónica o prolongada, incluyendo al Diclofenac, debe controlarse la hemoglobina o el hematocrito de forma periódica a la búsqueda de signos o síntomas de anemia. En caso de desarrollo de anemia, deben tomarse las medidas apropiadas.
- ❖ **Interacciones con otras drogas**
  - **Aspirina:** La administración concomitante de Diclofenac y Aspirina no se encuentra recomendada dado que el Diclofenac es desplazado por esta última de sus sitios de unión con las proteínas plasmáticas, resultando de este hecho, menor concentración plasmática, menor concentración máxima y valores de AUC.
  - **Anticoagulantes:** A pesar de no haberse demostrado en los estudios clínicos la interacción con anticoagulantes del tipo de la Warfarina, debe tenerse precaución ya que se han reportado interacciones con otros AINEs. Dado que las prostaglandinas poseen un rol muy importante en la hemostasia, y los AINEs afectan la función plaquetaria, la terapia concurrente con todos los AINEs, incluyendo Diclofenac y Warfarina, requieren monitoreo cercano del paciente para tener la certeza si debe realizarse un ajuste en la dosis del anticoagulante.
  - **Digoxina, Metotrexato, Ciclosporinas:** El Diclofenac, al igual que otros AINEs, puede afectar las prostaglandinas renales y elevar la toxicidad de algunas drogas. La administración de Diclofenac puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Digoxina y Metotrexato y elevar la nefrotoxicidad de las Ciclosporinas. Aquellos pacientes que hayan estado tomando Diclofenac o que hayan aumentado la dosis de Diclofenac o cualquier otro AINE conjuntamente a la administración de Digoxina, Metotrexato o Ciclosporinas pueden desarrollar la toxicidad característica de estas drogas. Deberán ser observados de cerca, particularmente si la función renal está disminuida. En el caso de la Digoxina, sus niveles séricos deberán ser monitoreados.
  - **Litio:** El Diclofenac disminuye el clearance renal de Litio e incrementa los niveles de Litio en plasma. En los pacientes que se administren Diclofenac y Litio concomitantemente puede desarrollarse la toxicidad del Litio.
  - **Hipoglucemiantes Orales:** El Diclofenac no altera el metabolismo de la glucosa en individuos normales ni altera los efectos de los hipoglucemiantes orales. Sin embargo, hay algunos reportes de casos poco frecuentes durante la farmacovigilancia, de cambios en los efectos de la insulina o hipoglucemiantes orales en presencia del Diclofenac, que necesitaron cambios en la dosis. Se reportaron efectos tanto hipo como hiperglucémicos; no se ha establecido una relación causal directa, pero los médicos deben considerar la posibilidad de que el Diclofenac pueda alterar la respuesta de los pacientes diabéticos a la insulina o a los hipoglucemiantes orales.
  - **Diuréticos:** El Diclofenac y otros AINEs pueden inhibir la actividad de los diuréticos. El tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio puede estar asociado con niveles de potasio sérico aumentados.
  - **Otras Drogas:** En pequeños grupos de pacientes (7-10 / estudio de interacción), la administración concomitante de Azatioprina, Oro, Cloroquina, D-Penicilamina, Prednisolona, Doxiciclina o Digitoxina no afectaron significativamente los niveles máximos y los valores de AUC del Diclofenac. Se ha reportado toxicidad por

Fenobarbital en un paciente bajo tratamiento crónico con este fármaco, seguido a iniciar el tratamiento con Diclofenac.

- ❖ **Unión a Proteínas:** In vitro, el Diclofenac interfiere mínimamente con la unión a proteínas del Ácido Salicílico (disminución del 20 %), Tolbutamida, Prednisona (disminución del 10 %), o Warfarina, Benzilpenicilina, Ampicilina, Oxacilina, Clortetraciclina, Doxiciclina, Cefalotina, Eritromicina y Sulfametoxazol no tienen influencia sobre la unión in vitro a proteínas del suero humano.
- ❖ **Interacción con pruebas de laboratorio. Efectos sobre la coagulación:** El Diclofenac aumenta el tiempo de agregación plaquetaria pero no afecta el tiempo de sangrado, el tiempo de trombina, fibrinógeno plasmático o factores V y VII a XII. Se reportaron cambios estadísticamente significativos, en los tiempos de protrombina y tromboplastina parcial en voluntarios normales. Los cambios principales observados eran menos de 1 segundo para las dos instancias, sin embargo, no son clínicamente importantes. El Diclofenac es un inhibidor de la prostaglandina sintetasa, sin embargo, como todas las drogas que inhiben la síntesis de prostaglandinas interfieren con la función plaquetaria en algún grado; por ello los pacientes que puedan ser afectados de manera adversa por esta acción deberán ser cuidadosamente observados.
- ❖ **Carcinogénesis, Mutagénesis, Impedimento de la Fertilidad:** Estudios de carcinogénesis en ratas a las que se les administró Diclofenac sódico hasta 2 mg/kg/día (o 12 mg/m<sup>2</sup>/día, aproximadamente la dosis humana) no revelaron incrementos significativos en la incidencia de tumores. Hubo un leve aumento en la incidencia de fibroadenomas mamarios benignos, en tratamientos de media dosis (0,5 mg/kg/día or 3 mg/m<sup>2</sup>/día) en ratas hembras (las ratas hembra tratadas con altas dosis tuvieron excesiva mortalidad) pero el aumento no fue significativo para este tipo de tumor que es común en ratas. Un estudio a 2 años de carcinogénesis realizados en ratones, con Diclofenac sódico en dosis de hasta 0,3 mg/kg/día (0,9 mg/m<sup>2</sup>/día) en machos y 1 mg/kg/día (3 mg/m<sup>2</sup>/día) en hembras no reveló poder oncogénico por parte de la droga. El Diclofenac sódico no demostró tener actividad mutagénica en ensayos *in vitro* de mutación en mamíferos (linfoma de ratón) y microbiológicos (Ames) y fue no mutagénico en varios ensayos *in vitro* e *in vivo* sobre mamíferos, incluyendo letal dominante, estudios cromosomales de epitelio germinal masculino en ratón, anomalía de núcleos y aberración cromosómica en hamsters chinos. El Diclofenac administrado en ratas macho y hembra en una dosis de 4 mg/kg/día (24 mg/m<sup>2</sup>/día) no afectó la fertilidad.
- ❖ **Embarazo:** Se realizaron estudios de reproducción en ratones a los que se les administró Diclofenac sódico (hasta 20 mg/kg/día o 60 mg/m<sup>2</sup>/día) y en ratas y conejos a los que se les administró Diclofenac sódico (hasta 10 mg/kg/día o 60 mg/m<sup>2</sup>/día a las ratas y 80 mg/m<sup>2</sup>/día a los conejos), y no han revelado evidencia de teratogénesis más allá de la inducción de lesiones maternas y fetales. En las ratas, las dosis tóxicas para las madres se asociaron a distocias, gestación prolongada, peso y crecimiento fetal reducidos y sobrevida fetal reducida. Se demostró que el Diclofenac atraviesa la barrera placentaria en ratas y ratones. Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios realizados sobre reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta en el humano, esta droga no debe ser utilizada durante el embarazo, a menos que los beneficios sobre la madre justifiquen el riesgo potencial sobre el feto. Dado el riesgo fetal que provoca el cierre prematuro de los conductos arteriales, el Diclofenac debe evitarse en embarazos avanzados.
- ❖ **Trabajo de Parto y Alumbramiento:** Los efectos del Diclofenac en trabajo de parto y parto en mujeres embarazadas son desconocidos. Por los efectos conocidos de las drogas inhibidoras de la síntesis de prostaglandinas en el sistema cardiovascular fetal (cierre de los conductos arteriales) debe evitarse el uso de Diclofenac durante el embarazo avanzado, y al igual que ocurre con otros AINEs es probable que el Diclofenac pueda inhibir las contracciones uterinas y retarde el parto.
- ❖ **Lactancia:** Dado el potencial de serias reacciones adversas en lactantes por parte del Diclofenac, la decisión debe realizarse entre discontinuar la lactancia o discontinuar la administración de la droga, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.
- ❖ **Uso en pediatría:** No se ha establecido efectividad y seguridad del Diclofenac en pacientes pediátricos.
- ❖ **Uso en geriatría:** De los más de 6.000 pacientes tratados con Diclofenac en estudios clínicos en EE.UU., el 31 % eran mayores de 65 años. No se observaron diferencias

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO  
DIRECTORA TÉCNICA  
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

trb pharma s.a.

JULIETA ROMANENGHI  
APODERADA

IF-2020-11413538-APN-DGA#ANMAT



entre eficacia, efectos adversos, o perfiles farmacocinéticos de pacientes jóvenes vs. pacientes mayores. Al igual que lo que ocurre con cualquier AINE, los ancianos en general no toleran tan bien como los jóvenes los efectos adversos.

#### **Pridinol.**

##### **Interacciones con otras drogas:**

- **Amantadina, quinidina, antidepresivos tricíclicos o neurolépticos:** los posibles efectos anticolinérgicos pueden hacerse evidentes o intensificarse por la administración concomitante.
- **Alcohol, psicotrópicos:** pueden producirse efectos aditivos.

#### **REACCIONES ADVERSAS.**

##### **Diclofenac.**

La información sobre reacciones adversas deriva de estudios clínicos abiertos y controlados, así como la experiencia de comercialización en todo el mundo. Se describen más abajo las cifras estimadas de los eventos más comunes resultados de los estudios clínicos; los eventos poco frecuentes derivaron principalmente de la experiencia de comercialización y publicaciones científicas, y las estimaciones exactas en general no son factibles.

En 718 pacientes tratados durante un corto período de tiempo, por ejemplo 2 semanas o menos, las reacciones adversas se reportaron  $\frac{1}{2}$  a  $\frac{1}{10}$  con tanta frecuencia como por pacientes tratados durante períodos de tiempo mayores. En un estudio clínico de 6 meses de duración, donde se comparó Diclofenac (N=393) con Ibuprofeno (N=197), las reacciones adversas fueron similares en naturaleza y frecuencia.

La incidencia de las reacciones adversas más comunes (mayor a 1 %) se basa en estudios clínicos controlados en 1.534 pacientes tratados durante 13 semanas. Los efectos adversos más comunes fueron síntomas del tracto gastrointestinal, la mayoría de ellos menores, ocurriendo en alrededor del 20 %, y desapareciendo en alrededor del 3 %, de los pacientes. Úlceras pépticas o sangrado de tracto gastrointestinal ocurrió en un 0,6 % en los estudios clínicos (95 % de intervalo de confianza: 0,2 % - 1 %) de aproximadamente 1.800 pacientes durante los primeros 3 meses con tratamiento de Diclofenac y 1,6 % (95% de intervalo de confianza: 0,8 % - 2,4 %) de aproximadamente 800 pacientes seguidos durante un año.

Los síntomas gastrointestinales con frecuencia fueron seguidos por efectos adversos sobre el sistema nervioso central, como dolor de cabeza (7 %) y vértigo (3 %).

Aumentos significativos (que exceden 3 veces el límite superior normal) de SGPT o SGOT ocurrieron en alrededor del 2 % de los pacientes durante los 2 primeros meses. A diferencia de los aumentos relacionados a la aspirina, que ocurren con más frecuencia en pacientes con artrosis, estos aumentos se observaron con más frecuencia en pacientes con osteoartritis (2,6 %) que en pacientes con artrosis (0,7 %). Aumentos marcados (que exceden 8 veces el límite superior normal) se observaron en el 1 % de los pacientes tratados por 2 a 6 meses (ver **ADVERTENCIAS, Efectos Hepáticos**).

Los siguientes efectos adversos se reportaron en pacientes tratados con Diclofenac:

##### **Incidencia mayor al 1 %**

Todos los datos derivan de estudios clínicos.

(\*) Incidencia del 3 al 9 %

Reacciones adversas no señalizadas, incidencia del 1 al 3 %.

- **Cuerpo en su totalidad:** Dolor abdominal o calambres, \* dolor de cabeza, \* retención de líquidos, distensión abdominal.
- **Aparato Digestivo:** Diarrea, \* indigestión, \* náuseas, \* estreñimiento, \* flatulencia, anomalías en las pruebas hepáticas, \* úlcera péptica, con o sin sangrado y/o perforación, o sangrado sin úlcera (véase más arriba y también **ADVERTENCIAS**).
- **Sistema Nervioso:** Vértigos.
- **Piel:** Erupción, prurito.
- **Sentidos Especiales:** Zumbidos.

**Incidencia menor al 1 %**

Las reacciones adversas que se reportaron solo en farmacovigilancia a nivel mundial o en publicaciones científicas pero que no fueron observadas en estudios clínicos, se consideran poco frecuentes y figuran en *itálicas*.

- **Cuerpo en su totalidad:** Malestar, hinchazón de labios y lengua, fotosensibilidad reacciones anafilácticas, *anafilaxis*.
- **Aparato Cardiovascular:** Hipertensión, falla cardíaca congestiva.
- **Aparato Digestivo:** Vómitos, ictericia, melena, lesiones del esófago, estomatitis aftosa, sequedad de boca y membranas mucosas, diarrea sangrienta, hepatitis, *necrosis hepática, cirrosis, síndrome hepatorenal*, cambio en el apetito, pancreatitis con o sin la hepatitis concomitante, *colitis*.
- **Desórdenes Hematológicos y Linfáticos:** Disminución de la hemoglobina, leucopenia, trombocitopenia, *eosinofilia, anemia hemolítica, anemia aplásica, agranulocitosis, púrpura, púrpura alérgica*.
- **Desórdenes metabólicos y alimenticios:** Azotemia.
- **Sistema Nervioso:** Insomnio, somnolencia, depresión, diplopia, ansiedad, irritabilidad, *meningitis aséptica, convulsiones*.
- **Aparato Respiratorio:** Epistaxis, asma, edema laríngeo.
- **Piel y anexos:** Alopecia, urticaria, eczema, dermatitis, *erupción, eritema multiforme mayor, angioedema, síndrome de Stevens-Johnson*.
- **Sentidos Especiales:** Visión borrosa, desorden del gusto, pérdida reversible e irreversible de audición, escotoma.
- **Aparato Urogenital:** Síndrome nefrótico, proteinuria, oliguria, nefritis intersticial, necrosis papilar, falta renal aguda.

**Incidencia menor al 1 %**

Las siguientes reacciones adversas se han observado en pacientes que tomaban Diclofenac bajo circunstancias que no permiten una clara atribución de la reacción al Diclofenac. Estas reacciones se están incluyendo para alertar a los profesionales. Las reacciones adversas que aquí se detallan, que se reportaron solo en farmacovigilancia a nivel mundial o en publicaciones científicas y que no fueron observadas en estudios clínicos, se consideran poco frecuentes y figuran en *itálicas*.

- **Cuerpo en su totalidad:** Dolor de pecho.
- **Aparato Cardiovascular:** Palpitaciones, taquicardia, contracciones ventriculares prematuras, infarto de miocardio, *hipotensión*.
- **Aparato Digestivo:** *Perforación intestinal*.
- **Desórdenes Hematológicos y Linfáticos:** *Contusión*.
- **Desórdenes metabólicos y alimenticios:** Hipoglucemia, *pérdida del peso*.
- **Sistema Nervioso:** Parestesia, disturbio de la memoria, pesadillas, temblor, tics, *coordinación anormal, desorientación, reacción psicótica*.
- **Aparato Respiratorio:** Disnea, hiperventilación, edema de la faringe.
- **Piel y anexos:** Exceso de transpiración, *dermatitis exfoliativa*.
- **Sentidos Especiales:** ceguera de noche, ambliopía.
- **Aparato Urogenital:** Frecuencia urinaria, nocturia, hematuria, impotencia, sangrado vaginal.

**Pridinol.**

Si bien no ocurre habitualmente con las dosis recomendadas, es posible que ciertos pacientes susceptibles presenten efectos secundarios, por lo general leves, de tipo anticolinérgico, como por ejemplo: disminución de la sudoración, enrojecimiento cutáneo, trastornos de la acomodación, aumento de la presión intraocular, sequedad de mucosas, taquicardia, dificultad miccional, excitación psicomotriz y/o alucinaciones (predominantemente con sobredosis).

**SOBREDOSIFICACION.**

Los informes mundiales de casos de sobredosificación con Diclofenac cubren 66 casos. En aproximadamente la mitad de estos informes de sobredosificación, se estaban



administrando otras medicaciones concomitantemente. La dosis más alta de Diclofenac fue 5,0 g, caso de un varón 17 años de edad que sufrió pérdida de sentido, aumento de la presión intracraneal, neumonitis, y falleció 2 días después de la sobredosis. Las siguientes dosis más altas de Diclofenac fueron 4,0 g y 3,75 g. Una mujer de 24 años de edad que tomó 4,0 g y una de 28 y otra de 42 años de edad que tomaron 3,75 g, no desarrollaron ninguna muestra o síntoma clínico significativo de intoxicación. Sin embargo, se informó el caso de una mujer de 17 años de edad que experimentó vómitos y somnolencia después de una sobredosis de 2,37 g de Diclofenac. Los valores animales LD<sub>50</sub> demuestran una amplia gama de susceptibilidades a la sobredosificación aguda, con los primates siendo más resistentes a la toxicidad aguda que los roedores (LD, en mg/kg-ratas, 55; perros, 500; monos, 3,200).

En caso de sobredosificación aguda, se recomienda que el estómago sea vaciado por vómitos o por lavado gástrico. La diuresis forzada puede teóricamente ser beneficiosa porque la droga se excreta en la orina. El efecto de la diálisis o de la hemoperfusión en la eliminación del Diclofenac (el 99% unido a proteínas: ver **FARMACOCINÉTICA**) no ha sido probado. Además de medidas de apoyo, el uso del carbón activado por vía oral puede ayudar a reducir la absorción del Diclofenac

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666.

Hospital Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4658-3001 (int. 1101/1102).

**“ Este medicamento contiene Tartrazina como colorante ”**

#### **PRESENTACIÓN.**

Envases con 10, 20,30,40,50 y 60 comprimidos recubiertos.

TRB PHARMA S.A.

Plaza 939 – (1427) Capital Federal

Elaborado en Plaza 939 – (1427) Capital Federal

Directora Técnica Telma Fiandrino – Farmacéutica

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 45.756

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

#### **CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO.**

Se aconseja almacenar el medicamento a temperatura ambiente de 25°C. Variación admitida entre 15°C y 30°C. No retirar del envase hasta el momento de su uso.

**“Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin una nueva receta médica”**

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO  
DIRECTORA TÉCNICA  
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

trb pharma s.a.

JULIETA ROMANENGHI  
APODERADA

IF-2020-11413538-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-11043681 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.04.30 18:29:40 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.04.30 18:29:41 -03:00