



"2013 - AÑO DEL BICENTENARIO DE LA ASAMBLEA GENERAL CONSTITUYENTE DE 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 0248

BUENOS AIRES, 15 ENE 2013

VISTO, el Expediente n° 1-47-956/12-1 del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GEMINIS FARMACEUTICA S.A., solicita una nueva concentración para la especialidad medicinal denominada RODINAC / DICLOFENAC POTASICO (COMPRIMIDOS RECUBIERTOS), Certificado n° 40.447.

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, 150/92 y sus modificatorios N° 1890/92 y 177/93.

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

Que la Dirección de Evaluación de Medicamentos y el Instituto Nacional de Medicamentos han tomado la intervención de su competencia.

Que la presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por los Decretos n° 1490/92 y n° 425/10.



"2013 - AÑO DEL BICENTENARIO DE LA ASAMBLEA GENERAL CONSTITUYENTE DE 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº 0248

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma GEMINIS FARMACEUTICA S.A. la nueva concentración de DICLOFENAC POTASICO 75 MG, en la forma farmacéutica de COMPRIMIDOS RECUBIERTOS para la especialidad medicinal que se denominará RODINAC 75 K; cuya composición será: DICLOFENAC POTASICO 75 MG; Excipientes: CELLACTOSE 80 214,50 MG, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 6 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 4,50 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA CP 15 8,385 MG, POLIETILENGLICOL 6000 1,395 MG, OXIDO DE HIERRO MARRON 75 0,215 MG, DIOXIDO DE TITANIO 0,93 MG, TALCO 0,465 MG; a expenderse en envases de BLISTER ALU / PVC; 10, 15, 20, 30, 60, 100, 500 y 1000 UNIDADES, siendo los dos últimos para USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES; efectuándose su elaboración en el laboratorio situado en la calle Juan Agustín García 5420, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (TAURO S.A.: elaboración a granel, acondicionamiento primario), Galicia 2652/64/66, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (LABORATORIO FRASCA S.R.L.: elaboración completa), Coronel Martiniano Chilavert 1124/26 Ciudad Autónoma de Buenos Aires (acondicionamiento de

07



"2013 - AÑO DEL BICENTENARIO DE LA ASAMBLEA GENERAL CONSTITUYENTE DE 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 0248

original de ventas y muestras médicas); con la condición de expendio de venta BAJO RECETA y un período de vida útil de VEINTICUATRO (24) MESES CONSERVADO A TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C; PRESERVAR DE LA LUZ.

ARTICULO 2º - Acéptanse los proyectos de rótulos y prospectos de fojas 505, 510, 515, 522 a 545.

ARTICULO 3º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado n° 40.447 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

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

ARTICULO 5º - Anótese, gírese al Departamento de Registro 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.

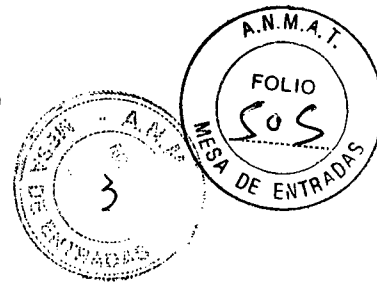
Expediente n° 1-47-956/12-1

DISPOSICIÓN N°

0248


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

0248



PROYECTO DE ESTUCHE
RODINAC 75 K
DICLOFENAC POTASICO 75 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Industria Argentina
Lote

Venta bajo receta
Vencimiento

Fórmula Cualicuantitativa

Cada comprimido contiene: Diclofenac Potásico 75 mg , excipientes cs.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Contenido: 10 comprimidos recubiertos

Conservación: Conservar en su envase original, en lugar fresco (15° - 30° C) y seco, al abrigo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N° 40447

Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta. Ante cualquier duda consulte a su médico.

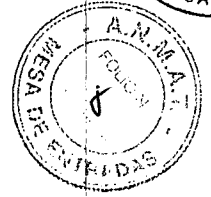
GEMINIS FARMACEUTICA S.A.

2^{da} Rivadavia 23333- CP B1714GJI- Ituzaingo- Pcia Bs As
Dirección Técnica: Omar Ariel Loszniowski- Farmacéutico

Elaborado en: Juan Agustín García 5420 CABA
Elaborador alternativo: Galicia 2652 CABA

Notas: El mismo texto se empleará para las presentaciones 10, 15, 20, 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos. 500 y 1000 comprimidos recubiertos para uso hospitalario exclusivo.

0248



PROYECTO DE ESTUCHE

**RODINAC 75 K
DICLOFENAC POTASICO 75 mg**

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Industria Argentina
Lote

Venta bajo receta
Vencimiento

Fórmula Cualicuantitativa

Cada comprimido contiene: Diclofenac Potásico 75 mg , excipientes cs.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Contenido: 10 comprimidos recubiertos

Conservación: Conservar en su envase original, en lugar fresco (15° - 30° C) y seco, al abrigo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO Nº 40447

Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta. Ante cualquier duda consulte a su médico.

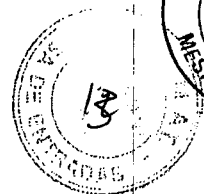
GEMINIS FARMACEUTICA S.A.

2^{da} Rivadavia 23333- CP B1714GJI- Ituzaingo- Pcia Bs As
Dirección Técnica: Omar Ariel Loszniewski- Farmacéutico

Elaborado en: Juan Agustín García 5420 CABA
Elaborador alternativo: Galicia 2652 CABA

Notas: El mismo texto se empleará para las presentaciones 10, 15, 20, 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos. 500 y 1000 comprimidos recubiertos para Uso hospitalario exclusivo.

0248



PROYECTO DE ESTUCHE
RODINAC 75 K
DICLOFENAC POTASICO 75 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Industria Argentina
Lote

Venta bajo receta
Vencimiento

Fórmula Cualicuantitativa

Cada comprimido contiene: Diclofenac Potásico 75 mg , excipientes cs.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Contenido: 10 comprimidos recubiertos

Conservación: Conservar en su envase original, en lugar fresco (15° - 30° C) y seco, al abrigo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N° 40447

Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta. Ante cualquier duda consulte a su médico.

GEMINIS FARMACEUTICA S.A.

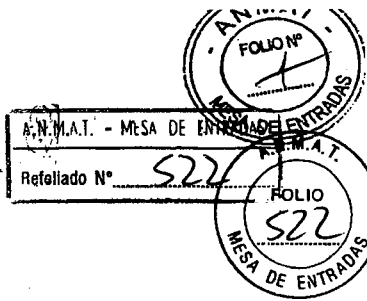
2^{da} Rivadavia 23333- CP B1714GJI- Ituzaingo- Pcia Bs As
Dirección Técnica: Omar Ariel Loszniowski- Farmacéutico

Elaborado en: Juan Agustín García 5420 CABA
Elaborador alternativo: Galicia 2652 CABA

Notas: El mismo texto se empleará para las presentaciones 10, 15, 20, 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos. 500 y 1000 comprimidos recubiertos para Uso hospitalario exclusivo.

Farm. Liliana Beatriz Aznar
DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 1024
GEMINIS FARMACEUTICA S.A.

024



PROYECTO DE PROSPECTO RODINAC 75 K

VENTA BAJO RECETA
INDUSTRIA ARGENTINA

RODINAC 75 K
DICLOFENAC POTASICO 75 mg
Comprimidos Recubiertos

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto contiene: Diclofenac Potásico 75 mg.
Excipientes: Cellactose 80 214,5 mg, almidon glicolato de sodio 6.0 mg, , Estearato de Magnesio 4.5 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa cP 15 8.385 mg, Polietilenglicol 6000 1.395 mg, oxido de hierro marrón 75 0,215 mg, dióxido de titanio 0,930 mg , talco 0,465 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Analgésico - antiinflamatorio - antipirético.

FARMACOLOGÍA: Analgésico, antiinflamatorio no esteroide. Actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas relacionadas con la inflamación.

FARMACOCINÉTICA: Se absorbe muy rápidamente por el tracto digestivo, eliminándose en forma de metabolitos por vía urinaria.

INDICACIONES: Tratamiento sintomático y para el alivio de los signos y síntomas de osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: La dosificación de DICLOFENAC debe ser individualizada a la menor dosis efectiva para minimizar los efectos adversos. **Osteoartritis:** La dosis usual de inicio es 100 a 150 mg/día empleando un régimen de 2 ó 3 tomas por día. **Artritis reumatoide:** Para la mayoría de los pacientes portadores de este cuadro, la dosis de inicio es de 150 mg/día, , administrando 2 ó 3 tomas diarias. Pacientes que requieren mayor acción sobre el dolor o inflamación, pueden incrementar la dosis a 200 mg/día. Dosis superiores a 225 mg/día no son recomendables, porque se incrementan los riesgos de efectos adversos.

Espondilitis anquilosante: Pacientes que comienzan con una dosis de 75 mg/día, debieron aumentar hasta 125 mg/día. Dosis superiores no fueron consideradas para este cuadro.

EFFECTOS ADVERSOS: La información sobre reacciones adversas son derivadas de estudios a ciegas, estudios abiertos, como así también la experiencia de marketing en todo el mundo.

En la información que sigue, los valores de los efectos más comunes, representan resultados de estudios clínicos, ya que son raros los eventos que derivaron principalmente de la experiencia de marketing y publicaciones, siendo su ocurrencia estimada como muy general y no posible. La incidencia de las reacciones adversas comunes (mayor del 1 %), están basadas en estudios clínicos controlados.

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con DICLOFENAC:

Incidencia mayor de 1 % - Probable relación causal: (todas derivadas de estudios

1

024



clínicos)

Organismo en general: Dolor o calambres abdominales, cefalea, retención de líquidos, distensión abdominal. **Digestivo:** diarrea, indigestión, náuseas, constipación, flatulencia,

alteraciones de los test hepáticos de laboratorio, úlcera péptica, con o sin hemorragia y/o perforación, o hemorragia sin úlcera (ver Advertencias).

Sistema Nervioso Central:

Somnolencia.

Piel y Faneras Cutáneas: Rash, prurito.

Sensaciones especiales: Tinitus.

Incidencia menor de 1% - Probable relación causal: (Estas reacciones adversas fueron reportadas solamente de experiencias de marketing realizadas en todo el mundo, no fueron observadas en estudios clínicos.

Las consideradas raras están indicadas en cursiva.)

Organismo en general: Malestar, edema de labios y lengua, fotosensibilidad, anafilaxis, reacciones anafilácticas. **Cardiovascular:** Hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva.

Digestivo: Vómito, ictericia, melena, *lesiones esofágicas*, estomatitis aftosa, sequedad de boca y membranas mucosas, hemorragias, diarrea, hepatitis, *necrosis hepática, cirrosis, síndrome hepatorenal*, cambio de apetito, pancreatitis con o sin hepatitis concomitante, *colitis*. **Hematológico y Linfático:** Descenso de hemoglobina, leucopenia, trombocitopenia, *eosinofilia, anemia hemolítica, anemia aplásica, agranulocitosis, púrpura, púrpura alérgica*. **Desórdenes Metabólicos y**

Nutricionales: Azotemia.

Sistema Nervioso Central:

Insomnio, decaimiento, depresión, diplopía, ansiedad, irritabilidad, *meningitis aséptica, convulsiones*. **Respiratorio:** Epistaxis, asma, edema laríngeo. **Piel y Faneras cutáneas:**

Alopecia, urticaria, eczema, dermatitis, *erupción bullosa, eritema multiforme mayor, agioedema, síndrome de Stevens-Johnson*. **Sensaciones especiales:** Visión borrosa, trastornos del gusto, pérdida reversible e irreversible de la audición, escotoma.

Urogenital: *Síndrome nefrótico, proteinuria, oliguria, nefritis intersticial, necrosis papilar, insuficiencia renal aguda*.

Incidencia menor del 1% - Relación causal desconocida: Las siguientes reacciones fueron reportadas en pacientes que recibían DICLOFENAC bajo circunstancias que no permiten

atribuir claramente a que el efecto sea causado por DICLOFENAC. Estas reacciones son incluidas como una información de alerta a los médicos. Las reacciones adversas informadas,

solamente fueron recogidas de reportes de experiencias de marketing en todo el mundo o en la literatura, no fueron observadas en estudios clínicos. Las consideradas raras, están indicadas en letra cursiva.)

Organismo en general: Dolor torácico. **Cardiovascular:** *Palpitaciones, agitación, taquicardia, contracciones ventriculares prematuras, infarto de miocardio, hipotensión*.

Digestivo:

Perforaciones intestinales. **Sanguíneas y linfáticas:** *Máculas sanguíneas*.

Desórdenes metabólicos y nutricionales: Hipoglucemia, Pérdida de peso. **Sistema**

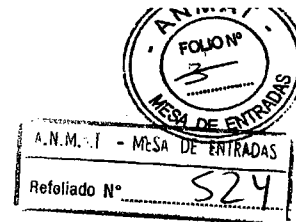
Nervioso: Parestesias,

trastornos de memoria, pesadillas, temblor, tics, *coordinación anormal, desorientación, reacción psicótica*. **Respiratorio:** Disnea, hiperventilación, edema de faringe. **Piel y Faneras**

Cutáneas: *hipersudoración, dermatitis exfoliativa*. **Sensaciones especiales:** alteraciones del humor vítreo, ceguera nocturna, ambliopía. **Urogenital:** Aumento de

2

0248



la frecuencia urinaria nocturna, hematuria, impotencia, hemorragia vaginal.

ADVERTENCIAS: Efectos Gastrointestinales (G.I.): En pacientes que recibieron DICLOFENAC, fueron reportadas ulceraciones pépticas y sangrado gastrointestinal. Médicos y

pacientes deben estar alertas por la eventualidad de ulceración o hemorragia en pacientes tratados crónicamente con DICLOFENAC, aún en ausencia de síntomas G.I. previos. Es

recomendable que los pacientes sean mantenidos en la menor dosis efectiva posible, consistente con el logro de una satisfactoria respuesta terapéutica.

Efectos gastrointestinales (E.G.I.) - Riesgo de ulceración, Hemorragia y Perforación: Toxicidad gastrointestinal seria, tal como inflamación, hemorragia, ulceración y perforación del

estómago, intestino delgado o intestino grueso, puede ocurrir en algún momento, con o sin síntomas prodrómicos, en pacientes tratados con antiinflamatorios no esteroides (AINES).

Problemas menores a nivel gastrointestinal superior, tales como dispepsia, son comunes y pueden ocurrir en algún momento durante el tratamiento con AINES. Sin embargo, tanto los pacientes como el médico deben estar alerta por la aparición de ulceración y hemorragia, aun en ausencia de síntomas previos del tracto G.I. Los pacientes deben estar informados sobre signos y/o síntomas de serios trastornos G.I. y los pasos

a tomar, si ellos ocurren. La utilidad de monitoreo periódico de laboratorio, no fue demostrada, como tampoco si es adecuado hacerlo.

Solo uno de cada cinco pacientes, que desarrollaron un cuadro serio de trastorno G.I. superior por efecto de AINES, fue sintomático. Se demostró que las úlceras del tracto G.I. superior, hemorragia intensa o perforación, causada por AINES ocurren en aproximadamente el 1 % de los pacientes tratados, durante 3-6 meses, y aproximadamente entre el

2% y 4% de los pacientes tratados durante un año. Así, esta tendencia a incrementarse a lo largo del tratamiento, aumenta el riesgo de desarrollar serios trastornos G.I. en el curso de un período prolongado de tratamiento, aunque un tratamiento a corto plazo, no está exento de riesgo. Los AINES deben ser prescritos con extrema precaución en aquellos pacientes

con historia de úlcera o enfermedad o hemorragia gastrointestinal. La mayoría de los reportes sobre eventos fatales de naturaleza G.I., sucedieron en ancianos o pacientes debilitados,

de tal forma que se debe tener especial cuidado en tratar estos pacientes. **Para minimizar el riesgo potencial para un efecto adverso G.I., se debe utilizar la dosis efectiva, más baja posible y una duración lo más breve posible.**

En pacientes de alto riesgo, deben ser consideradas terapéuticas alternativas, que no incluyan AINES. Estudios demostraron que pacientes con historia previa de úlcera péptica y/o hemorragia gastrointestinal, que utilizaron AINES, muestran 10 veces más riesgo para desarrollar hemorragia G.I., que los pacientes que no presentaron estos factores de riesgo.

Sumado a una historia pasada de enfermedad ulcerosa, estudios fármaco-epidemiológicos identificaron muchas otras co-terapias o condiciones co-mórbidas que pueden incrementar el riesgo de hemorragia G.I., tales como: tratamiento con corticoides orales, anticoagulantes, tratamiento de larga duración con AINES, tabaquismo, alcoholismo, ancianos o pacientes con un pobre estado general de salud.

Reacciones anafilactoides: Como con otros AINES, las reacciones anafilactoides pueden ocurrir en pacientes sin haber recibido previamente DICLOFENAC. RODINAC

3

0248



75 K no debe administrarse a pacientes que reciben Aspirina, por la posibilidad de reacciones anafilácticas. Este complejo sintomático, típicamente ocurre en pacientes asmáticos que experimentan rinitis con o sin pólipos nasales, o muestran bronco-espasmo severo, potencialmente fatal, luego de tomar Aspirina u otro AINE. (Ver contraindicaciones y Precauciones – Asma preexistente) Se debe pensar en ayuda de emergencia en casos en que ocurran reacciones anafilactoides.

Enfermedad renal avanzada: En casos de enfermedad renal avanzada, no se recomienda el tratamiento con RODINAC 75 K. Sin Embargo, si se debe iniciar un tratamiento con AINES, se debe efectuar un exhaustivo monitoreo de la función renal de estos pacientes (ver Precauciones).

PRECAUCIONES: RODINAC 75 K no debe sustituir corticoides o tratar insuficiencia corticoide. Una suspensión abrupta de la terapia con corticoides, puede llevar a una exacerbación de la enfermedad en tratamiento. Pacientes en tratamiento corticoide prolongado, deben disminuir lentamente la administración, si se decide discontinuar esta terapia. La actividad farmacológica de RODINAC 75 K al reducir la inflamación y fiebre, puede encubrir la posibilidad de detectar complicaciones de condiciones dolorosas no infecciosas.

Efectos hepáticos: Elevaciones de uno o más tests hepáticos pueden ocurrir en el 15 % de los pacientes que reciben AINES, incluyendo RODINAC 75 K. Estas anomalías de laboratorio, pueden progresar y mantenerse sin cambios o modificarse transitoriamente con la continuidad de la terapia. Basado en estas experiencias, en pacientes en tratamiento crónico con RODINAC 75 K, se deberá efectuar un monitoreo periódico de las transaminasas. (ver Precauciones - Laboratorio). Notables elevaciones de las ALT o AST (tres o más veces el límite superior normal), fueron reportadas en aproximadamente el 2% - 4% de los pacientes, incluyendo, marcadas elevaciones (ocho ó más veces el límite superior normal) en aproximadamente el 1 % de los pacientes en estudios clínicos con DICLOFENAC. Además, fueron reportados raros casos de reacciones hepáticas severas, incluyendo ictericia y hepatitis fulminante, fatal, necrosis e insuficiencia hepática.

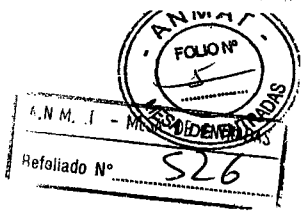
Un paciente con síntomas y/o signos que sugieran disfunción hepática, o en quién se detectan datos anormales de laboratorio, debe ser evaluado por la evidencia de desarrollo de una muy severa reacción hepática, mientras esta bajo tratamiento con DICLOFENAC.

Si se desarrollan signos o síntomas clínicos consistentes en el desarrollo de una enfermedad hepática, o si ocurren manifestaciones sistémicas, por ej. eosinofilia, rash, etc., RODINAC 75 K debe ser discontinuado.

Efectos renales: En pacientes con considerable deshidratación, se debe tener precaución cuando se inicia un tratamiento con DICLOFENAC. También se recomienda precaución en pacientes con una enfermedad renal preexistente (Ver Advertencias - Enfermedad renal avanzada). Como con otros AINES, la administración a largo plazo de DICLOFENAC puede provocar una necrosis papilar renal y otros cambios en la médula renal. La toxicidad renal también fue observada en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales tuvieron un rol compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINE puede causar una reducción, dosis dependiente, de la formación de prostaglandinas y secundariamente, una disminución del flujo renal, el cual puede precipitar una manifiesta descompensación renal. Pacientes en elevado riesgo de esta reacción son habitualmente portadores de una insuficiencia renal, hepática o cardíaca, así como también aquéllos que toman diuréticos, inhibidores de ECA o son ancianos. La discontinuación de la

4

0248



terapéutica con AINES, habitualmente es seguida de una recuperación del estado pretratamiento. Los metabolitos de RODINAC 75 K se eliminan primariamente por riñón. Dichos metabolitos pueden acumularse en pacientes en los que la insuficiencia renal no fue investigada. Los pacientes con insuficiencia renal significativa tratados con RODINAC 75 K, así como con otros AINES, en razón de que los metabolitos se excretan por riñón, deben ser estrechamente monitoreados.

Efectos Hematológicos: Puede observarse Anemia en pacientes que reciben AINES, incluido DICLOFENAC. Esto puede ser debido a una retención hídrica, pérdida o un efecto incompletamente descrito sobre la eritropoyesis.

Pacientes en tratamiento a largo plazo con AINES, inclusive RODINAC 75 K, deben ser controlados en su hematocrito y hemoglobina o si exhiben algún signo o síntoma de anemia. Todas las drogas que inhiben la biosíntesis de prostaglandinas, pueden interferir en alguna extensión con la función plaquetaria y las respuestas vasculares a hemorragias.

Los AINES inhiben la agregación plaquetaria y prolongan el tiempo de sangría en algunos pacientes. Aunque en relación a Aspirina este efecto sobre la función plaquetaria es cuantitativamente menor o de menor duración y reversible. RODINAC 75 K generalmente no afecta el número de plaquetas, el tiempo de protrombina (TP), o el tiempo parcial de tromboplastina (PTT). Pacientes que reciben RODINAC 75 K y que pueden estar afectados con alteraciones en la función plaquetaria, tales como desorden en la coagulación, o pacientes que reciben anticoagulantes, deben ser cuidadosamente monitoreados.

Retención de líquidos y edema: Esto fue observado en algunos pacientes que recibieron AINES. Sin embargo como otros compuestos, RODINAC 75 K debe ser utilizado con precaución en pacientes con retención hídrica, hipertensión arterial o insuficiencia cardiaca.

Asma preexistente: Pacientes con asma pueden ser sensibles a la Aspirina. El uso del fármaco en pacientes con asma sensible a la Aspirina, se asocia con severo broncoespasmo, el cual puede ser fatal.

Debido a que existe una reactividad cruzada, que incluye broncoespasmo, entre Aspirina y otros Antiinflamatorios no esteroides, RODINAC 75 K no debe administrarse a pacientes sensibles a Aspirina, debiéndose guardar precaución en el uso en pacientes con asma preexistente.

INFORMACIONES PARA EL PACIENTE: RODINAC 75 K, como otros fármacos de esta clase, puede causar malestar y más raramente serios efectos colaterales, tales como hemorragia

gastrointestinal. Cuando se observa algún signo o síntoma indicativo de este trastorno, se debe requerir el consejo médico. Los pacientes deben estar instruidos sobre la importancia de

este seguimiento (ver Advertencias - riesgo de ulceración, hemorragia y perforación). Los pacientes deben reportar a sus médicos sobre signos o síntomas de ulceración gastrointestinal

o hemorragia, rash cutáneo, aumento de peso o edema. Los pacientes deben estar informados sobre los signos y síntomas de hepatotoxicidad que se advierten (por ej. nauseas, fatiga,

letargia, prurito, ictericia, dolorimiento en el cuadrante superior derecho del abdomen). Si ello ocurre, los pacientes deben estar instruidos para requerir inmediata intervención médica.

Los pacientes también deben saber que deben requerir inmediata ayuda de emergencia en caso de una reacción anafilactoide (ver Advertencias). En el último trimestre de embarazo, al

024

FOLIO N° 6
A. N. M. I. - MES DE ENVIADOS
Refotado N° 57

igual que con los otros AINES, RODINAC 75 K está proscrito, porque causará cierre prematuro del ductus arterioso.

ESTUDIOS DE LABORATORIO: Pacientes tratados por largo tiempo con AINES, deben realizarse periódicamente hemogramas y estudios de la sangre (incluso transaminasas). Si se observan signos o síntomas clínicos vinculados con el desarrollo de una enfermedad hepática o renal, o se observan manifestaciones sistémicas (ej. Eosinofilia, rash, etc), o si persisten o empeoran los hepatogramas, RODINAC 75 K debe ser discontinuado.

CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, ALTERACIONES DE LA FERTILIDAD: Estudios de carcinogenesis a largo plazo efectuado en animales, utilizando altas dosis, no revelaron un significativo incremento de la incidencia de tumores. En ratas, se observó un ligero incremento de la incidencia de fibroadenomas mamarios de carácter benigno, usando dosis intermedias. Un incremento de la dosis no era significativo para estos tumores de aparición común en estos animales. DICLOFENAC no evidenció actividad mutagénica en estudios tanto "in vitro" como "in vivo" (linfomas en ratones - estudios de Ayest en microorganismos). DICLOFENAC administrado tanto a ratas macho o hembras en dosis de 4 mg./kg./día (24 mg/m² / día), no afectó la fertilidad.

EMBARAZO - Categoría B: En estudios de reproducción efectuados en animales, administrando aún dosis tóxicas para la madre, DICLOFENAC demostró cruzar la barrera placentaria, aunque no reveló evidencia de teratogenicidad. Dado que los estudios de reproducción en animales, no son predictivos de la respuesta humana, esta droga no debe ser administrada a pacientes en estado de gestación, salvo que el médico estime que los beneficios para la madre, superan los eventuales riesgos fetales.

Trabajo de parto: Si bien los efectos de DICLOFENAC son desconocidos, es conocido el hecho que los AINES inhiben las prostaglandinas en el sistema cardiovascular fetal (cierre del ductus arterioso). Al igual que en el caso de los otros AINES, RODINAC 75 K debe ser evitado, dado que puede causar cierre prematuro del ductus arterioso. (ver Precauciones, Efectos teratogénicos, Embarazo Categoría B y trabajo de parto).

LACTANCIA: Pasa a la leche materna, aunque en cantidades tan ínfimas que normalmente no produce efectos no deseados.

NIÑOS: No se recomienda el empleo de RODINAC 75 K en niños, salvo que el médico lo indique específicamente.

USO EN GERIATRIA: Si bien no se observaron diferencias entre la eficacia, efectos colaterales, perfil farmacocinético entre ancianos y adultos, como con todo AINE los ancianos tienden a tolerar menos los efectos adversos que los pacientes más jóvenes.

INTERACCIONES: Aspirina: La administración concomitante de DICLOFENAC con Aspirina no es recomendada, porque DICLOFENAC es desplazado de sus sitios de unión durante la administración concomitante con Aspirina, resultando una disminución de la concentración plasmática, del pico plasmático y de los valores de AUC. **AINES:**

6



A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS
Refoliado Nº 528

administración concomitante con AINES sistémicos puede incrementar la frecuencia de aparición de efectos secundarios. **Anticoagulantes:** aunque RODINAC 75 K no influye sobre la acción de los anticoagulantes, tipo Warfarina, se debe guardar precaución, dado que se observó interacción con otros AINES. Dado que las prostaglandinas juegan un importante rol en la hemostasis, y los AINES afectan las funciones plaquetarias, la terapéutica concurrente con AINES, incluido DICLOFENAC y Warfarina, requiere un estrecho monitoreo de los pacientes para asegurarse la no existencia de cambios en la dosificación de los anticoagulantes. **Digoxina, Metotrexato, Ciclosporina:** DICLOFENAC, como otros AINES, puede afectar las prostaglandinas renales e incrementar la toxicidad de ciertas drogas. La ingestión de DICLOFENAC puede incrementar las concentraciones séricas de Digoxina y Metotrexato e incrementar la nefrotoxicidad de Ciclosporina. Pacientes que comienzan la ingestión de DICLOFENAC o que incrementan su dosis, así como de otro AINE, cuando están recibiendo Digoxina, Metotrexato o Ciclosporina, pueden desencadenar las toxicidades características de estas drogas. Estos pacientes deben ser observados estrechamente, en particular si son portadores de insuficiencia renal. En el caso de Digoxina, deben ser monitoreados los niveles séricos. La nefrotoxicidad de la Ciclosporina puede aumentar debido a efectos de AINES sobre las Prostaglandinas renales. **Litio:** DICLOFENAC decrece el clearance renal de Litio e incrementa los niveles plasmáticos del mismo. Pacientes que reciben DICLOFENAC y Litio concomitantemente, pueden desarrollar una toxicidad por Litio. **Hipoglucémiantes orales:** RODINAC 75 K no altera el metabolismo de la glucosa en sujetos normales, ni tampoco altera los efectos de los agentes hipoglucémicos. Existen raros casos, de experiencias recogidas por marketing, de cambios en los efectos de la Insulina o de agentes hipoglucémicos orales, en presencia de DICLOFENAC, que requirieron cambios en la dosificación de estos agentes. Se reportaron efectos tanto hipo como hipergluceante. Una relación causal directa no fue establecida, pero los médicos deben considerar la posibilidad que DICLOFENAC pueda alterar la respuesta a la Insulina o a los agentes hipoglucémiantes orales. **Diuréticos:** como otros AINES, puede reducir la actividad de los diuréticos. El tratamiento concomitante con diuréticos que ahorran potasio puede estar relacionado con un aumento de los niveles séricos de potasio, haciendo necesario su control. **Otras drogas:** En pequeños grupos de pacientes (7 - 10 /interacción), la administración concomitante de Azatioprina, Oro, Cloroquina, Dpenicilamina, Prednisolona, Doxiciclina, o Digitoxina, no afectó significativamente los niveles pico y la AUC de DICLOFENAC. Toxicidad por Fenobarbital fue reportada en pacientes en tratamiento crónico con Fenobarbital, seguido a la iniciación de la terapia con DICLOFENAC.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad conocida a la sustancia activa y a los excipientes. Al igual que otros fármacos antiinflamatorios no esteroides, RODINAC 75 K está

7



A.N.M.A.T. - MESA DE ENLACE
Refiliado N° 529

0924

contraindicado en pacientes que padecen ataques de asma, urticaria o rinitis aguda u otro tipo de reacción alérgica, tras la administración de Aspirina u otro AINE. Severas y raramente fatales reacciones tipo anafilácticas a DICLOFENAC fueron reportadas en estos pacientes. (Ver Advertencias-reacciones anafilácticas y Precauciones-Asma preexistente).

SOBREDOSIFICACIÓN: Los reportes obtenidos a nivel mundial sobre sobredosis con DICLOFENAC, cubren 66 casos. En aproximadamente la mitad de los casos reportados de

sobredosis, también habían recibido medicación concomitante. La dosis mayor de DICLOFENAC fue de 5.0 g. en un paciente de 17 años, quién sufrió pérdida de conciencia, aumento de

la presión intracraneal, neumonitis aspirativa y murió 2 días después. La siguiente sobredosis de DICLOFENAC fue de 4.0 g. y 3.75 g. en una mujer de 24 años que ingirió 4.0 g. En

casos de sobredosis aguda, es recomendable que el estómago sea vaciado, provocando el vómito o por lavaje. Teóricamente, una diuresis forzada es beneficiosa, dado que la droga se

excreta por orina. La utilización de diálisis o hemoperfusión para la eliminación de DICLOFENAC no es útil (99% de unión a las proteínas plasmáticas - ver Farmacología Clínica). Como

otras medidas de soporte, puede ser útil la administración de carbón para ayudar a reducir la absorción de DICLOFENAC.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

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

CONSERVACIÓN: Mantener a temperaturas entre 2 a 30°C, en lugar oscuro y seco.

Envases conteniendo 10, 15, 20, 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos para venta al público.

500 y 1000 comprimidos recubiertos para uso exclusivo de hospitales.

Este medicamento no puede repetirse sin mediar una nueva receta.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N° 40.447

Código ATC: M01A B05

GEMINIS FARMACEUTICA S.A.

2^{da} Rivadavia 23333- CP B1714GJI -Ituzaingo - Pcia Bs As
Dirección Técnica:- Omar Ariel Loszniewski - Farmacéutico

Elaborado en: Juan Agustín García 5420 CABA
Elaborador alternativo: Galicia 2652 CABA

Fecha de última revisión: .../.../...

8



024 8

A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS
Refollado N° 530

PROYECTO DE PROSPECTO RODINAC 75 K

VENTA BAJO RECETA
INDUSTRIA ARGENTINA

RODINAC 75 K
DICLOFENAC POTASICO 75 mg
Comprimidos Recubiertos

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto contiene: Diclofenac Potásico 75 mg.
Excipientes: Cellactose 80 214,5 mg, almidon glicolato de sodio 6.0 mg, , Estearato de Magnesio 4.5 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa cP 15 8.385 mg, Polietilenglicol 6000 1.395 mg, oxido de hierro marròn 75 0,215 mg, dióxido de titanio 0,930 mg , talco 0,465 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Analgésico - antiinflamatorio - antipirético.

FARMACOLOGÍA: Analgésico, antiinflamatorio no esteroide. Actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas relacionadas con la inflamación.

FARMACOCINÉTICA: Se absorbe muy rápidamente por el tracto digestivo, eliminándose en forma de metabolitos por vía urinaria.

INDICACIONES: Tratamiento sintomático y para el alivio de los signos y síntomas de osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: La dosificación de DICLOFENAC debe ser individualizada a la menor dosis efectiva para minimizar los efectos adversos. **Osteoartritis:** La dosis usual de inicio es 100 a 150 mg/día empleando un régimen de 2 ó 3 tomas por día. **Artritis reumatoide:** Para la mayoría de los pacientes portadores de este cuadro, la dosis de inicio es de 150 mg/día, , administrando 2 ó 3 tomas diarias. Pacientes que requieren mayor acción sobre el dolor o inflamación, pueden incrementar la dosis a 200 mg/día. Dosis superiores a 225 mg/día no son recomendables, porque se incrementan los riesgos de efectos adversos.

Espondilitis anquilosante: Pacientes que comienzan con una dosis de 75 mg/día, debieron aumentar hasta 125 mg/día. Dosis superiores no fueron consideradas para este cuadro.

EFFECTOS ADVERSOS: La información sobre reacciones adversas son derivadas de estudios a ciegas, estudios abiertos, como así también la experiencia de marketing en todo el mundo.

En la información que sigue, los valores de los efectos más comunes, representan resultados de estudios clínicos, ya que son raros los eventos que derivaron principalmente de la experiencia de marketing y publicaciones, siendo su ocurrencia estimada como muy general y no posible. La incidencia de las reacciones adversas comunes (mayor del 1 %), están basadas en estudios clínicos controlados.

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con DICLOFENAC:

Incidencia mayor de 1 % - Probable relación causal: (todas derivadas de estudios

1

0248



A.N.M.I. - MESA DE ENTRADAS
Refiliado N° 531

clínicos)

Organismo en general: Dolor o calambres abdominales, cefalea, retención de líquidos, distensión abdominal. **Digestivo:** diarrea, indigestión, náuseas, constipación, flatulencia, alteraciones de los test hepáticos de laboratorio, úlcera péptica, con o sin hemorragia y/o perforación, o hemorragia sin úlcera (ver Advertencias).

Sistema Nervioso Central:

Somnolencia.

Piel y Faneras Cutáneas: Rash, prurito.

Sensaciones especiales: Tinnitus.

Incidencia menor de 1% - Probable relación causal: (Estas reacciones adversas fueron reportadas solamente de experiencias de marketing realizadas en todo el mundo, no fueron observadas en estudios clínicos. Las consideradas raras están indicadas en cursiva.)

Organismo en general: Malestar, edema de labios y lengua, fotosensibilidad, anafilaxis, reacciones anafilácticas. **Cardiovascular:** Hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva.

Digestivo: Vómito, ictericia, melena, *lesiones esofágicas*, estomatitis aftosa, sequedad de boca y membranas mucosas, hemorragias, diarrea, hepatitis, *necrosis hepática, cirrosis, síndrome hepatorenal*, cambio de apetito, pancreatitis con o sin hepatitis concomitante, *colitis*. **Hematológico y Linfático:** Descenso de hemoglobina, leucopenia, trombocitopenia, *eosinofilia, anemia hemolítica, anemia aplásica, agranulocitosis, púrpura, púrpura alérgica*. **Desórdenes Metabólicos y Nutricionales:** Azotemia.

Sistema Nervioso Central:

Insomnio, decaimiento, depresión, diplopía, ansiedad, irritabilidad, *meningitis aséptica, convulsiones*. **Respiratorio:** Epistaxis, asma, edema laríngeo. **Piel y Faneras cutáneas:**

Alopecia, urticaria, eczema, dermatitis, *erupción bullosa, eritema multiforme mayor, agioedema, síndrome de Stevens-Johnson*. **Sensaciones especiales:** Visión borrosa, trastornos del gusto, pérdida reversible e irreversible de la audición, escotoma.

Urogenital: *Síndrome nefrótico, proteinuria, oliguria, nefritis intersticial, necrosis papilar, insuficiencia renal aguda*.

Incidencia menor del 1% - Relación causal desconocida: Las siguientes reacciones fueron reportadas en pacientes que recibían DICLOFENAC bajo circunstancias que no permiten

atribuir claramente a que el efecto sea causado por DICLOFENAC. Estas reacciones son incluidas como una información de alerta a los médicos. Las reacciones adversas informadas,

solamente fueron recogidas de reportes de experiencias de marketing en todo el mundo o en la literatura, no fueron observadas en estudios clínicos. Las consideradas raras, están indicadas en letra cursiva.)

Organismo en general: Dolor torácico. **Cardiovascular:** *Palpitaciones, agitación, taquicardia, contracciones ventriculares prematuras, infarto de miocardio, hipotensión*.

Digestivo:

Perforaciones intestinales. **Sanguíneas y linfáticas:** *Máculas sanguíneas*.

Desórdenes metabólicos y nutricionales: Hipoglucemia, Pérdida de peso. **Sistema**

Nervioso: Parestesias,

trastornos de memoria, pesadillas, temblor, tics, *coordinación anormal, desorientación, reacción psicótica*. **Respiratorio:** Disnea, hiperventilación, edema de faringe. **Piel y Faneras**

Cutáneas: *hipersudoración, dermatitis exfoliativa*. **Sensaciones especiales:** alteraciones del humor vítreo, ceguera nocturna, ambliopía. **Urogenital:** Aumento de

2



A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS
Refoliado N° 532

la frecuencia urinaria nocturna, hematuria, impotencia, hemorragia vaginal.

ADVERTENCIAS: Efectos Gastrointestinales (G.I.): En pacientes que recibieron DICLOFENAC, fueron reportadas ulceraciones pépticas y sangrado gastrointestinal. Médicos y

pacientes deben estar alertas por la eventualidad de ulceración o hemorragia en pacientes tratados crónicamente con DICLOFENAC, aún en ausencia de síntomas G.I. previos. Es

recomendable que los pacientes sean mantenidos en la menor dosis efectiva posible, consistente con el logro de una satisfactoria respuesta terapéutica.

Efectos gastrointestinales (E.G.I.) - Riesgo de ulceración, Hemorragia y Perforación: Toxicidad gastrointestinal seria, tal como inflamación, hemorragia, ulceración y perforación del

estómago, intestino delgado o intestino grueso, puede ocurrir en algún momento, con o sin síntomas prodrómicos, en pacientes tratados con antiinflamatorios no esteroides (AINES).

Problemas menores a nivel gastrointestinal superior, tales como dispepsia, son comunes y pueden ocurrir en algún momento durante el tratamiento con AINES. Sin embargo, tanto los pacientes como el médico deben estar alerta por la aparición de ulceración y hemorragia, aun en ausencia de síntomas previos del tracto G.I. Los

pacientes deben estar informados sobre signos y/o síntomas de serios trastornos G.I. y los pasos

a tomar, si ellos ocurren. La utilidad de monitoreo periódico de laboratorio, no fue demostrada, como tampoco si es adecuado hacerlo.

Solo uno de cada cinco pacientes, que desarrollaron un cuadro serio de trastorno G.I. superior por efecto de AINES, fue sintomático. Se demostró que las úlceras del

tracto G.I. superior, hemorragia intensa o perforación, causada por AINES ocurren en aproximadamente el 1 % de los pacientes tratados, durante 3-6 meses, y

aproximadamente entre el 2% y 4% de los pacientes tratados durante un año. Así, esta tendencia a incrementarse a lo largo del tratamiento, aumenta el riesgo de desarrollar serios

trastornos G.I. en el curso de un período prolongado de tratamiento, aunque un tratamiento a corto plazo, no está exento de riesgo. Los AINES deben ser prescritos con extrema precaución en

aquellos pacientes con historia de úlcera o enfermedad o hemorragia gastrointestinal. La mayoría de los reportes sobre eventos fatales de naturaleza G.I., sucedieron en ancianos o pacientes

debilitados, de tal forma que se debe tener especial cuidado en tratar estos pacientes. **Para minimizar el riesgo potencial para un efecto adverso G.I., se debe utilizar la dosis efectiva, más baja posible y una duración lo más breve posible.**

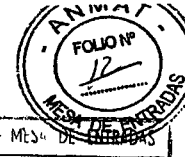
En pacientes de alto riesgo, deben ser consideradas terapéuticas alternativas, que no incluyan AINES. Estudios demostraron que

pacientes con historia previa de úlcera péptica y/o hemorragia gastrointestinal, que utilizaron AINES, muestran 10 veces más riesgo para desarrollar hemorragia G.I., que los pacientes que no presentaron estos factores de riesgo.

Sumado a una historia pasada de enfermedad ulcerosa, estudios fármaco-epidemiológicos identificaron muchas otras co-terapias o condiciones co-mórbidas que pueden incrementar el riesgo de hemorragia G.I., tales como: tratamiento con

corticoides orales, anticoagulantes, tratamiento de larga duración con AINES, tabaquismo, alcoholismo, ancianos o pacientes con un pobre estado general de salud.

Reacciones anafilactoides: Como con otros AINES, las reacciones anafilactoides pueden ocurrir en pacientes sin haber recibido previamente DICLOFENAC. RODINAC



A. N. M. T. - MES DE ENVIADOS

Afiliado N° 533

75 K no debe administrarse a pacientes que reciben Aspirina, por la posibilidad de reacciones anafilácticas. Este complejo sintomático, típicamente ocurre en pacientes asmáticos que experimentan rinitis con o sin pólipos nasales, o muestran bronco-espasmo severo, potencialmente fatal, luego de tomar Aspirina u otro AINE. (Ver contraindicaciones y Precauciones – Asma preexistente) Se debe pensar en en ayuda de emergencia en casos en que ocurran reacciones anafilactoides.

Enfermedad renal avanzada: En casos de enfermedad renal avanzada, no se recomienda el tratamiento con RODINAC 75 K. Sin Embargo, si se debe iniciar un tratamiento con AINES, se debe efectuar un exhaustivo monitoreo de la función renal de estos pacientes (ver Precauciones).

PRECAUCIONES: RODINAC 75 K no debe sustituir corticoides o tratar insuficiencia corticoide. Una suspensión abrupta de la terapia con corticoides, puede llevar a una exacerbación de la enfermedad en tratamiento. Pacientes en tratamiento corticoide prolongado, deben disminuir lentamente la administración, si se decide discontinuar esta terapia. La actividad farmacológica de RODINAC 75 K al reducir la inflamación y fiebre, puede encubrir la posibilidad de detectar complicaciones de condiciones dolorosas no infecciosas.

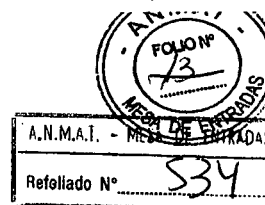
Efectos hepáticos: Elevaciones de uno o más tests hepáticos pueden ocurrir en el 15 % de los pacientes que reciben AINES, incluyendo RODINAC 75 K. Estas anomalías de laboratorio, pueden progresar y mantenerse sin cambios o modificarse transitoriamente con la continuidad de la terapia. Basado en estas experiencias, en pacientes en tratamiento crónico con RODINAC 75 K, se deberá efectuar un monitoreo periódico de las transaminasas. (ver Precauciones - Laboratorio). Notables elevaciones de las ALT o AST (tres o más veces el límite superior normal), fueron reportadas en aproximadamente el 2% - 4% de los pacientes, incluyendo, marcadas elevaciones (ocho ó más veces el límite superior normal) en aproximadamente el 1 % de los pacientes en estudios clínicos con DICLOFENAC. Además, fueron reportados raros casos de reacciones hepáticas severas, incluyendo ictericia y hepatitis fulminante, fatal, necrosis e insuficiencia hepática.

Un paciente con síntomas y/o signos que sugieran disfunción hepática, o en quién se detectan datos anormales de laboratorio, debe ser evaluado por la evidencia de desarrollo de una muy severa reacción hepática, mientras esta bajo tratamiento con DICLOFENAC.

Si se desarrollan signos o síntomas clínicos consistentes en el desarrollo de una enfermedad hepática, o si ocurren manifestaciones sistémicas, por ej. eosinofilia, rash, etc., RODINAC 75 K debe ser discontinuado.

Efectos renales: En pacientes con considerable deshidratación, se debe tener precaución cuando se inicia un tratamiento con DICLOFENAC. También se recomienda precaución en pacientes con una enfermedad renal preexistente (Ver Advertencias - Enfermedad renal avanzada). Como con otros AINES, la administración a largo plazo de DICLOFENAC puede provocar una necrosis papilar renal y otros cambios en la médula renal. La toxicidad renal también fue observada en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales tuvieron un rol compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINE puede causar una reducción, dosis dependiente, de la formación de prostaglandinas y secundariamente, una disminución del flujo renal, el cual puede precipitar una manifiesta descompensación renal. Pacientes en elevado riesgo de esta reacción son habitualmente portadores de una insuficiencia renal, hepática o cardíaca, así como también aquéllos que toman diuréticos, inhibidores de ECA o son ancianos. La discontinuación de la

4



terapéutica con AINES, habitualmente es seguida de una recuperación del estado pretratamiento. Los metabolitos de RODINAC 75 K se eliminan primariamente por riñón. Dichos metabolitos pueden acumularse en pacientes en los que la insuficiencia renal no fue investigada. Los pacientes con insuficiencia renal significativa tratados con RODINAC 75 K, así como con otros AINES, en razón de que los metabolitos se excretan por riñón, deben ser estrechamente monitoreados.

Efectos Hematológicos: Puede observarse Anemia en pacientes que reciben AINES, incluido DICLOFENAC. Esto puede ser debido a una retención hídrica, pérdida o un efecto incompletamente descrito sobre la eritropoyesis.

Pacientes en tratamiento a largo plazo con AINES, inclusive RODINAC 75 K, deben ser controlados en su hematocrito y hemoglobina o si exhiben algún signo o síntoma de anemia. Todas las drogas que inhiben la biosíntesis de prostaglandinas, pueden interferir en alguna extensión con la función plaquetaria y las respuestas vasculares a hemorragias.

Los AINES inhiben la agregación plaquetaria y prolongan el tiempo de sangría en algunos pacientes. Aunque en relación a Aspirina este efecto sobre la función plaquetaria es cuantitativamente menor o de menor duración y reversible. RODINAC 75 K generalmente no afecta el número de plaquetas, el tiempo de protrombina (TP), o

el tiempo parcial de tromboplastina (PTT). Pacientes que reciben RODINAC 75 K y que pueden estar afectados con alteraciones en la función plaquetaria, tales como desorden en la coagulación, o pacientes que reciben anticoagulantes, deben ser cuidadosamente monitoreados.

Retención de líquidos y edema: Esto fue observado en algunos pacientes que recibieron AINES. Sin embargo como otros compuestos, RODINAC 75 K debe ser utilizado con precaución en pacientes con retención hídrica, hipertensión arterial o insuficiencia cardíaca.

Asma preexistente: Pacientes con asma pueden ser sensibles a la Aspirina. El uso del fármaco en pacientes con asma sensible a la Aspirina, se asocia con severo broncoespasmo, el cual puede ser fatal.

Debido a que existe una reactividad cruzada, que incluye broncoespasmo, entre Aspirina y otros Antiinflamatorios no esteroides, RODINAC 75 K no debe administrarse

a pacientes sensibles a Aspirina, debiéndose guardar precaución en el uso en pacientes con asma preexistente.

INFORMACIONES PARA EL PACIENTE: RODINAC 75 K, como otros fármacos de esta clase, puede causar malestar y más raramente serios efectos colaterales, tales como hemorragia

gastrointestinal. Cuando se observa algún signo o síntoma indicativo de este trastorno, se debe requerir el consejo médico. Los pacientes deben estar instruidos sobre la importancia de

este seguimiento (ver Advertencias - riesgo de ulceración, hemorragia y perforación). Los pacientes deben reportar a sus médicos sobre signos o síntomas de ulceración gastrointestinal

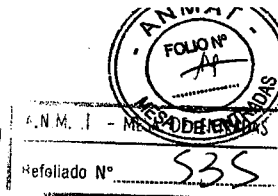
o hemorragia, rash cutáneo, aumento de peso o edema. Los pacientes deben estar informados sobre los signos y síntomas de hepatotoxicidad que se advierten (por ej. náuseas, fatiga,

letargia, prurito, ictericia, dolorimiento en el cuadrante superior derecho del abdomen). Si ello ocurre, los pacientes deben estar instruidos para requerir inmediata intervención médica.

Los pacientes también deben saber que deben requerir inmediata ayuda de emergencia en caso de una reacción anafilactoide (ver Advertencias). En el último trimestre de embarazo, al

5

U44 (U)



igual que con los otros AINES, RODINAC 75 K está proscrito, porque causará cierre prematuro del ductus arterioso.

ESTUDIOS DE LABORATORIO: Pacientes tratados por largo tiempo con AINES, deben realizarse periódicamente hemogramas y estudios de la sangre (incluso transaminasas). Si se observan signos o síntomas clínicos vinculados con el desarrollo de una enfermedad hepática o renal, o se observan manifestaciones sistémicas (ej. Eosinofilia, rash, etc), o si persisten o empeoran los hepatogramas, RODINAC 75 K debe ser discontinuado.

CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, ALTERACIONES DE LA FERTILIDAD: Estudios de carcinogenesis a largo plazo efectuado en animales, utilizando altas dosis, no revelaron un significativo incremento de la incidencia de tumores. En ratas, se observó un ligero incremento de la incidencia de fibroadenomas mamarios de carácter benigno, usando dosis intermedias. Un incremento de la dosis no era significativo para estos tumores de aparición común en estos animales. DICLOFENAC no evidenció actividad mutagénica en estudios tanto "in vitro" como "in vivo" (linfomas en ratones - estudios de Ayest en microorganismos). DICLOFENAC administrado tanto a ratas macho o hembras en dosis de 4 mg./kg./día (24 mg/m² / día), no afectó la fertilidad.

EMBARAZO - Categoría B: En estudios de reproducción efectuados en animales, administrando aún dosis tóxicas para la madre, DICLOFENAC demostró cruzar la barrera placentaria, aunque no reveló evidencia de teratogenicidad. Dado que los estudios de reproducción en animales, no son predictivos de la respuesta humana, esta droga no debe ser administrada a pacientes en estado de gestación, salvo que el médico estime que los beneficios para la madre, superan los eventuales riesgos fetales.

Trabajo de parto: Si bien los efectos de DICLOFENAC son desconocidos, es conocido el hecho que los AINES inhiben las prostaglandinas en el sistema cardiovascular fetal (cierre del ductus arterioso). Al igual que en el caso de los otros AINES, RODINAC 75 K debe ser evitado, dado que puede causar cierre prematuro del ductus arterioso. (ver Precauciones, Efectos teratogénicos, Embarazo Categoría B y trabajo de parto).

LACTANCIA: Pasa a la leche materna, aunque en cantidades tan ínfimas que normalmente no produce efectos no deseados.

NIÑOS: No se recomienda el empleo de RODINAC 75 K en niños, salvo que el médico lo indique específicamente.

USO EN GERIATRIA: Si bien no se observaron diferencias entre la eficacia, efectos colaterales, perfil farmacocinético entre ancianos y adultos, como con todo AINE los ancianos tienden a tolerar menos los efectos adversos que los pacientes más jóvenes.

INTERACCIONES: Aspirina: La administración concomitante de DICLOFENAC con Aspirina no es recomendada, porque DICLOFENAC es desplazado de sus sitios de unión durante la administración concomitante con Aspirina, resultando una disminución de la concentración plasmática, del pico plasmático y de los valores de AUC. **AINES:** la

6



Refoliado N° 536

administración concomitante con AINES sistémicos puede incrementar la frecuencia de aparición de efectos secundarios. **Anticoagulantes:** aunque RODINAC 75 K no influye sobre la acción de los anticoagulantes, tipo Warfarina, se debe guardar precaución, dado que se observó interacción con otros AINES. Dado que las prostaglandinas juegan un importante rol en la hemostasis, y los AINES afectan las funciones plaquetarias, la terapéutica concurrente con AINES, incluido DICLOFENAC y Warfarina, requiere un estrecho monitoreo de los pacientes para asegurarse la no existencia de cambios en la dosificación de los anticoagulantes. **Digoxina, Metotrexato, Ciclosporina:** DICLOFENAC, como otros AINES, puede afectar las prostaglandinas renales e incrementar la toxicidad de ciertas drogas. La ingestión de DICLOFENAC puede incrementar las concentraciones séricas de Digoxina y Metotrexato e incrementar la nefrotoxicidad de Ciclosporina. Pacientes que comienzan la ingestión de DICLOFENAC o que incrementan su dosis, así como de otro AINE, cuando están recibiendo Digoxina, Metotrexato o Ciclosporina, pueden desencadenar las toxicidades características de estas drogas. Estos pacientes deben ser observados estrechamente, en particular si son portadores de insuficiencia renal. En el caso de Digoxina, deben ser monitoreados los niveles séricos. La nefrotoxicidad de la Ciclosporina puede aumentar debido a efectos de AINES sobre las Prostaglandinas renales. **Litio:** DICLOFENAC decrece el clearance renal de Litio e incrementa los niveles plasmáticos del mismo. Pacientes que reciben DICLOFENAC y Litio concomitantemente, pueden desarrollar una toxicidad por Litio. **Hipoglucémiantes orales:** RODINAC 75 K no altera el metabolismo de la glucosa en sujetos normales, ni tampoco altera los efectos de los agentes hipoglucémicos. Existen raros casos, de experiencias recogidas por marketing, de cambios en los efectos de la Insulina o de agentes hipoglucémicos orales, en presencia de DICLOFENAC, que requirieron cambios en la dosificación de estos agentes. Se reportaron efectos tanto hipo como hiperglucemiante. Una relación causal directa no fue establecida, pero los médicos deben considerar la posibilidad que DICLOFENAC pueda alterar la respuesta a la Insulina o a los agentes hipoglucémiantes orales. **Diuréticos:** como otros AINES, puede reducir la actividad de los diuréticos. El tratamiento concomitante con diuréticos que ahorran potasio puede estar relacionado con un aumento de los niveles séricos de potasio, haciendo necesario su control. **Otras drogas:** En pequeños grupos de pacientes (7 - 10 /interacción), la administración concomitante de Azatioprina, Oro, Cloroquina, Dpenicilamina, Prednisolona, Doxiciclina, o Digitoxina, no afectó significativamente los niveles pico y la AUC de DICLOFENAC. Toxicidad por Fenobarbital fue reportada en pacientes en tratamiento crónico con Fenobarbital, seguido a la iniciación de la terapia con DICLOFENAC.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad conocida a la sustancia activa y a los excipientes. Al igual que otros fármacos antiinflamatorios no esteroides, RODINAC 75 K está

7



A.N.M.A.T. - MESA DE ENLACE
Refoliado Nº 537

contraindicado en pacientes que padecen ataques de asma, urticaria o rinitis aguda u otro tipo de reacción alérgica, tras la administración de Aspirina u otro AINE. Severas y raramente fatales reacciones tipo anafilácticas a DICLOFENAC fueron reportadas en estos pacientes. (Ver Advertencias-reacciones anafilácticas y Precauciones-Asma preexistente)

SOBREDOSIFICACIÓN: Los reportes obtenidos a nivel mundial sobre sobredosis con DICLOFENAC, cubren 66 casos. En aproximadamente la mitad de los casos reportados de sobredosis, también habían recibido medicación concomitante. La dosis mayor de DICLOFENAC fue de 5.0 g. en un paciente de 17 años, quién sufrió pérdida de conciencia, aumento de la presión intracraneal, neumonitis aspirativa y murió 2 días después. La siguiente sobredosis de DICLOFENAC fue de 4.0 g. y 3.75 g.. en una mujer de 24 años que ingirió 4.0 g. En casos de sobredosis aguda, es recomendable que el estómago sea vaciado, provocando el vómito o por lavaje. Teóricamente, una diuresis forzada es beneficiosa, dado que la droga se excreta por orina. La utilización de diálisis o hemoperfusión para la eliminación de DICLOFENAC no es útil (99% de unión a las proteínas plasmáticas - ver Farmacología Clínica). Como otras medidas de soporte, puede ser útil la administración de carbón para ayudar a reducir la absorción de DICLOFENAC. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

CONSERVACIÓN: Mantener a temperaturas entre 2 a 30°C, en lugar oscuro y seco.

Envases conteniendo 10, 15, 20, 30, 60, y 100 comprimidos recubiertos para venta al público.

500 y 1000 comprimidos recubiertos para uso exclusivo de hospitales.

Este medicamento no puede repetirse sin mediar una nueva receta.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO Nº 40.447

Código ATC: M01A B05

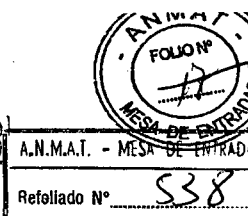
GEMINIS FARMACEUTICA S.A.
2^{da} Rivadavia 23333- CP B1714GJI -Ituzaingo - Pcia Bs As
Dirección Técnica:- Omar Ariel Loszniowski - Farmacéutico

Elaborado en: Juan Agustín García 5420 CABA
Elaborador alternativo: Galicia 2652 CABA

Fecha de última revisión: .../.../...

8

0248



PROYECTO DE PROSPECTO RODINAC 75 K

VENTA BAJO RECETA
INDUSTRIA ARGENTINA

RODINAC 75 K
DICLOFENAC POTASICO 75 mg
Comprimidos Recubiertos

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto contiene: Diclofenac Potásico 75 mg.
Excipientes: Cellactose 80 214,5 mg, almidon glicolato de sodio 6.0 mg, Estearato de Magnesio 4.5 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa cP 15 8.385 mg, Polietilenglicol 6000 1.395 mg, oxido de hierro marrón 75 0,215 mg, dióxido de titanio 0,930 mg, talco 0,465 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Analgésico - antiinflamatorio - antipirético.

FARMACOLOGÍA: Analgésico, antiinflamatorio no esteroide. Actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas relacionadas con la inflamación.

FARMACOCINÉTICA: Se absorbe muy rápidamente por el tracto digestivo, eliminándose en forma de metabolitos por vía urinaria.

INDICACIONES: Tratamiento sintomático y para el alivio de los signos y síntomas de osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: La dosificación de DICLOFENAC debe ser individualizada a la menor dosis efectiva para minimizar los efectos adversos. **Osteoartritis:** La dosis usual de inicio es 100 a 150 mg/día empleando un régimen de 2 ó 3 tomas por día. **Artritis reumatoide:** Para la mayoría de los pacientes portadores de este cuadro, la dosis de inicio es de 150 mg/día, administrando 2 ó 3 tomas diarias. Pacientes que requieren mayor acción sobre el dolor o inflamación, pueden incrementar la dosis a 200 mg/día. Dosis superiores a 225 mg/día no son recomendables, porque se incrementan los riesgos de efectos adversos.

Espondilitis anquilosante: Pacientes que comienzan con una dosis de 75 mg/día, debieron aumentar hasta 125 mg/día. Dosis superiores no fueron consideradas para este cuadro.

EFFECTOS ADVERSOS: La información sobre reacciones adversas son derivadas de estudios a ciegas, estudios abiertos, como así también la experiencia de marketing en todo el mundo.

En la información que sigue, los valores de los efectos más comunes, representan resultados de estudios clínicos, ya que son raros los eventos que derivaron principalmente de la experiencia de marketing y publicaciones, siendo su ocurrencia estimada como muy general y no posible. La incidencia de las reacciones adversas comunes (mayor del 1 %), están basadas en estudios clínicos controlados.

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con DICLOFENAC:

Incidencia mayor de 1 % - Probable relación causal: (todas derivadas de estudios

1

0248


 P. N. M. I. - ~~MINISTERIO DE SALUD~~
 Refoliado Nº 539

clínicos)

Organismo en general: Dolor o calambres abdominales, cefalea, retención de líquidos, distensión abdominal. **Digestivo:** diarrea, indigestión, náuseas, constipación, flatulencia, alteraciones de los test hepáticos de laboratorio, úlcera péptica, con o sin hemorragia y/o perforación, o hemorragia sin úlcera (ver Advertencias).

Sistema Nervioso Central:

Somnolencia.

Piel y Faneras Cutáneas: Rash, prurito.

Sensaciones especiales: Tinnitus.

Incidencia menor de 1% - Probable relación causal: (Estas reacciones adversas fueron reportadas solamente de experiencias de marketing realizadas en todo el mundo, no fueron observadas en estudios clínicos.

Las consideradas raras están indicadas en cursiva.)

Organismo en general: Malestar, edema de labios y lengua, fotosensibilidad, anafilaxis, reacciones anafilácticas. **Cardiovascular:** Hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva.

Digestivo: Vómito, ictericia, melena, *lesiones esofágicas*, estomatitis aftosa, sequedad de boca y membranas mucosas, hemorragias, diarrea, hepatitis, *necrosis hepática, cirrosis, síndrome hepatorenal*, cambio de apetito, pancreatitis con o sin hepatitis concomitante, *colitis*. **Hematológico y Linfático:** Descenso de hemoglobina, leucopenia, trombocitopenia, *eosinofilia, anemia hemolítica, anemia aplásica, agranulocitosis, púrpura, púrpura alérgica*. **Desórdenes Metabólicos y Nutricionales:** Azotemia.

Sistema Nervioso Central:

Insomnio, decaimiento, depresión, diplopía, ansiedad, irritabilidad, *meningitis aséptica, convulsiones*. **Respiratorio:** Epistaxis, asma, edema laríngeo. **Piel y Faneras cutáneas:**

Alopecia, urticaria, eczema, dermatitis, *erupción bullosa, eritema multiforme mayor, agioedema, síndrome de Stevens-Johnson*. **Sensaciones especiales:** Visión borrosa, trastornos del gusto, pérdida reversible e irreversible de la audición, escotoma.

Urogenital: *Síndrome nefrótico, proteinuria, oliguria, nefritis intersticial, necrosis papilar, insuficiencia renal aguda*.

Incidencia menor del 1% - Relación causal desconocida: Las siguientes reacciones fueron reportadas en pacientes que recibían DICLOFENAC bajo circunstancias que no permiten

atribuir claramente a que el efecto sea causado por DICLOFENAC. Estas reacciones son incluidas como una información de alerta a los médicos. Las reacciones adversas informadas,

solamente fueron recogidas de reportes de experiencias de marketing en todo el mundo o en la literatura, no fueron observadas en estudios clínicos. Las consideradas raras, están indicadas en letra cursiva.)

Organismo en general: Dolor torácico. **Cardiovascular:** *Palpitaciones, agitación, taquicardia, contracciones ventriculares prematuras, infarto de miocardio, hipotensión*.

Digestivo:

Perforaciones intestinales. **Sanguíneas y linfáticas:** *Máculas sanguíneas*.

Desórdenes metabólicos y nutricionales: Hipoglucemia, Pérdida de peso. **Sistema Nervioso:** Parestesias,

trastornos de memoria, pesadillas, temblor, tics, *coordinación anormal, desorientación, reacción psicótica*. **Respiratorio:** Disnea, hiperventilación, edema de faringe. **Piel y Faneras**

Cutáneas: hipersudoración, *dermatitis exfoliativa*. **Sensaciones especiales:** alteraciones del humor vítreo, ceguera nocturna, ambliopía. **Urogenital:** Aumento de

2

0248

A.N.M.A.T. - MESA DE ENFERMERIA
FOLIO N° 19
Refoliado N° 540

la frecuencia urinaria nocturna, hematuria, impotencia, hemorragia vaginal.

ADVERTENCIAS: Efectos Gastrointestinales (G.I.): En pacientes que recibieron DICLOFENAC, fueron reportadas ulceraciones pépticas y sangrado gastrointestinal.

Médicos y

pacientes deben estar alertas por la eventualidad de ulceración o hemorragia en pacientes tratados crónicamente con DICLOFENAC, aún en ausencia de síntomas G.I. previos. Es

recomendable que los pacientes sean mantenidos en la menor dosis efectiva posible, consistente con el logro de una satisfactoria respuesta terapéutica.

Efectos gastrointestinales (E.G.I.) - Riesgo de ulceración, Hemorragia y Perforación: Toxicidad gastrointestinal seria, tal como inflamación, hemorragia, ulceración y perforación del

estómago, intestino delgado o intestino grueso, puede ocurrir en algún momento, con o sin síntomas prodrómicos, en pacientes tratados con antiinflamatorios no esteroides (AINES).

Problemas menores a nivel gastrointestinal superior, tales como dispepsia, son comunes y pueden ocurrir en algún momento durante el tratamiento con AINES. Sin embargo, tanto los pacientes como el médico deben estar alerta por la aparición de ulceración y hemorragia, aun en ausencia de síntomas previos del tracto G.I. Los pacientes deben estar informados sobre signos y/o síntomas de serios trastornos G.I. y los pasos

a tomar, si ellos ocurren. La utilidad de monitoreo periódico de laboratorio, no fue demostrada, como tampoco si es adecuado hacerlo.

Solo uno de cada cinco pacientes, que desarrollaron un cuadro serio de trastorno G.I. superior por efecto de AINES, fue sintomático. Se demostró que las úlceras del tracto G.I. superior, hemorragia intensa o perforación, causada por AINES ocurren en aproximadamente el 1 % de los pacientes tratados, durante 3-6 meses, y aproximadamente entre el

2% y 4% de los pacientes tratados durante un año. Así, esta tendencia a incrementarse a lo largo del tratamiento, aumenta el riesgo de desarrollar serios trastornos G.I. en el curso de

un período prolongado de tratamiento, aunque un tratamiento a corto plazo, no está exento de riesgo. Los AINES deben ser prescritos con extrema precaución en aquellos pacientes

con historia de úlcera o enfermedad o hemorragia gastrointestinal. La mayoría de los reportes sobre eventos fatales de naturaleza G.I., sucedieron en ancianos o pacientes debilitados,

de tal forma que se debe tener especial cuidado en tratar estos pacientes. **Para minimizar el riesgo potencial para un efecto adverso G.I., se debe utilizar la dosis efectiva, más baja posible y una duración lo más breve posible.**

En pacientes de alto riesgo, deben ser consideradas terapéuticas alternativas, que no incluyan AINES. Estudios demostraron que

pacientes con historia previa de úlcera péptica y/o hemorragia gastrointestinal, que utilizaron AINES, muestran 10 veces más riesgo para desarrollar hemorragia G.I., que los pacientes que no presentaron estos factores de riesgo.

Sumado a una historia pasada de enfermedad ulcerosa, estudios fármaco-epidemiológicos identificaron muchas otras co-terapias o condiciones co-mórbidas que pueden incrementar el riesgo de hemorragia G.I., tales como: tratamiento con corticoides orales, anticoagulantes, tratamiento de larga duración con AINES, tabaquismo, alcoholismo, ancianos o pacientes con un pobre estado general de salud.

Reacciones anafilactoides: Como con otros AINES, las reacciones anafilactoides pueden ocurrir en pacientes sin haber recibido previamente DICLOFENAC. RODINAC

3

0233

ANMAT
FOLIO N°
A.N.M.A.I. - MES DE ENTRADA
Refollado N° 541

75 K no debe administrarse a pacientes que reciben Aspirina, por la posibilidad de reacciones anafilácticas. Este complejo sintomático, típicamente ocurre en pacientes asmáticos que experimentan rinitis con o sin pólipos nasales, o muestran bronco-espasmo severo, potencialmente fatal, luego de tomar Aspirina u otro AINE. (Ver contraindicaciones y Precauciones – Asma preexistente) Se debe pensar en ayuda de emergencia en casos en que ocurran reacciones anafilactoides.

Enfermedad renal avanzada: En casos de enfermedad renal avanzada, no se recomienda el tratamiento con RODINAC 75 K. Sin Embargo, si se debe iniciar un tratamiento con AINES, se debe efectuar un exhaustivo monitoreo de la función renal de estos pacientes (ver Precauciones).

PRECAUCIONES: RODINAC 75 K no debe sustituir corticoides o tratar insuficiencia corticoide. Una suspensión abrupta de la terapia con corticoides, puede llevar a una exacerbación de la enfermedad en tratamiento. Pacientes en tratamiento corticoide prolongado, deben disminuir lentamente la administración, si se decide discontinuar esta terapia. La actividad farmacológica de RODINAC 75 K al reducir la inflamación y fiebre, puede encubrir la posibilidad de detectar complicaciones de condiciones dolorosas no infecciosas.

Efectos hepáticos: Elevaciones de uno o más tests hepáticos pueden ocurrir en el 15 % de los pacientes que reciben AINES, incluyendo RODINAC 75 K. Estas anomalías de laboratorio, pueden progresar y mantenerse sin cambios o modificarse transitoriamente con la continuidad de la terapia. Basado en estas experiencias, en pacientes en tratamiento crónico con RODINAC 75 K, se deberá efectuar un monitoreo periódico de las transaminasas. (ver Precauciones - Laboratorio). Notables elevaciones de las ALT o AST (tres o más veces el límite superior normal), fueron reportadas en aproximadamente el 2% - 4% de los pacientes, incluyendo, marcadas elevaciones (ocho ó más veces el límite superior normal) en aproximadamente el 1 % de los pacientes en estudios clínicos con DICLOFENAC. Además, fueron reportados raros casos de reacciones hepáticas severas, incluyendo ictericia y hepatitis fulminante, fatal, necrosis e insuficiencia hepática.

Un paciente con síntomas y/o signos que sugieran disfunción hepática, o en quién se detectan datos anormales de laboratorio, debe ser evaluado por la evidencia de desarrollo de una muy severa reacción hepática, mientras esta bajo tratamiento con DICLOFENAC.

Si se desarrollan signos o síntomas clínicos consistentes en el desarrollo de una enfermedad hepática, o si ocurren manifestaciones sistémicas, por ej. eosinofilia, rash, etc., RODINAC 75 K debe ser discontinuado.

Efectos renales: En pacientes con considerable deshidratación, se debe tener precaución cuando se inicia un tratamiento con DICLOFENAC. También se recomienda precaución en pacientes con una enfermedad renal preexistente (Ver Advertencias - Enfermedad renal avanzada). Como con otros AINES, la administración a largo plazo de DICLOFENAC puede provocar una necrosis papilar renal y otros cambios en la médula renal. La toxicidad renal también fue observada en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales tuvieron un rol compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINE puede causar una reducción, dosis dependiente, de la formación de prostaglandinas y secundariamente, una disminución del flujo renal, el cual puede precipitar una manifiesta descompensación renal. Pacientes en elevado riesgo de esta reacción son habitualmente portadores de una insuficiencia renal, hepática o cardíaca, así como también aquéllos que toman diuréticos, inhibidores de ECA o son ancianos. La discontinuación de la

0248

ANIMATI
FOLIO Nº
2
N. M. I. - M. S. D. E. D. E. S.
Refoliado Nº 542

terapéutica con AINES, habitualmente es seguida de una recuperación del estado pretratamiento. Los metabolitos de RODINAC 75 K se eliminan primariamente por riñón. Dichos metabolitos pueden acumularse en pacientes en los que la insuficiencia renal no fue investigada. Los pacientes con insuficiencia renal significativa tratados con RODINAC 75 K, así como con otros AINES, en razón de que los metabolitos se excretan por riñón, deben ser estrechamente monitoreados.

Efectos Hematológicos: Puede observarse Anemia en pacientes que reciben AINES, incluido DICLOFENAC. Esto puede ser debido a una retención hídrica, pérdida o un efecto incompletamente descrito sobre la eritropoyesis.

Pacientes en tratamiento a largo plazo con AINES, inclusive RODINAC 75 K, deben ser controlados en su hematocrito y hemoglobina o si exhiben algún signo o síntoma de anemia. Todas las drogas que inhiben la biosíntesis de prostaglandinas, pueden interferir en alguna extensión con la función plaquetaria y las respuestas vasculares a hemorragias.

Los AINES inhiben la agregación plaquetaria y prolongan el tiempo de sangría en algunos pacientes. Aunque en relación a Aspirina este efecto sobre la función plaquetaria es cuantitativamente menor o de menor duración y reversible. RODINAC 75 K generalmente no afecta el número de plaquetas, el tiempo de protrombina (TP), o

el tiempo parcial de tromboplastina (PTT). Pacientes que reciben RODINAC 75 K y que pueden estar afectados con alteraciones en la función plaquetaria, tales como desorden en la coagulación, o pacientes que reciben anticoagulantes, deben ser cuidadosamente monitoreados.

Retención de líquidos y edema: Esto fue observado en algunos pacientes que recibieron AINES. Sin embargo como otros compuestos, RODINAC 75 K debe ser utilizado con precaución en pacientes con retención hídrica, hipertensión arterial o insuficiencia cardiaca.

Asma preexistente: Pacientes con asma pueden ser sensibles a la Aspirina. El uso del fármaco en pacientes con asma sensible a la Aspirina, se asocia con severo broncoespasmo, el cual puede ser fatal.

Debido a que existe una reactividad cruzada, que incluye broncoespasmo, entre Aspirina y otros Antiinflamatorios no esteroides, RODINAC 75 K no debe administrarse

a pacientes sensibles a Aspirina, debiéndose guardar precaución en el uso en pacientes con asma preexistente.

INFORMACIONES PARA EL PACIENTE: RODINAC 75 K, como otros fármacos de esta clase, puede causar malestar y más raramente serios efectos colaterales, tales como hemorragia

gastrointestinal. Cuando se observa algún signo o síntoma indicativo de este trastorno, se debe requerir el consejo médico. Los pacientes deben estar instruidos sobre la importancia de

este seguimiento (ver Advertencias - riesgo de ulceración, hemorragia y perforación). Los pacientes deben reportar a sus médicos sobre signos o síntomas de ulceración gastrointestinal

o hemorragia, rash cutáneo, aumento de peso o edema. Los pacientes deben estar informados sobre los signos y síntomas de hepatotoxicidad que se advierten (por ej. nauseas, fatiga,

letargia, prurito, ictericia, dolorimiento en el cuadrante superior derecho del abdomen). Si ello ocurre, los pacientes deben estar instruidos para requerir inmediata intervención médica.

Los pacientes también deben saber que deben requerir inmediata ayuda de emergencia en caso de una reacción anafilactoide (ver Advertencias). En el último trimestre de embarazo, al

5

igual que con los otros AINES, RODINAC 75 K está proscripto, porque causará cierre prematuro del ductus arterioso.

ESTUDIOS DE LABORATORIO: Pacientes tratados por largo tiempo con AINES, deben realizarse periódicamente hemogramas y estudios de la sangre (incluso transaminasas). Si se observan signos o síntomas clínicos vinculados con el desarrollo de una enfermedad hepática o renal, o se observan manifestaciones sistémicas (ej. Eosinofilia, rash, etc), o si persisten o empeoran los hepatogramas, RODINAC 75 K debe ser discontinuado.

CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, ALTERACIONES DE LA FERTILIDAD: Estudios de carcinogenesis a largo plazo efectuado en animales, utilizando altas dosis, no revelaron un significativo incremento de la incidencia de tumores. En ratas, se observó un ligero incremento de la incidencia de fibroadenomas mamarios de carácter benigno, usando dosis intermedias. Un incremento de la dosis no era significativo para estos tumores de aparición común en estos animales. DICLOFENAC no evidenció actividad mutagénica en estudios tanto "in vitro" como "in vivo" (linfomas en ratones - estudios de Ayest en microorganismos). DICLOFENAC administrado tanto a ratas macho o hembras en dosis de 4 mg./kg./día (24 mg/m² / día), no afectó la fertilidad.

EMBARAZO - Categoría B: En estudios de reproducción efectuados en animales, administrando aún dosis tóxicas para la madre, DICLOFENAC demostró cruzar la barrera placentaria, aunque no reveló evidencia de teratogenicidad. Dado que los estudios de reproducción en animales, no son predictivos de la respuesta humana, esta droga no debe ser administrada a pacientes en estado de gestación, salvo que el médico estime que los beneficios para la madre, superan los eventuales riesgos fetales.

Trabajo de parto: Si bien los efectos de DICLOFENAC son desconocidos, es conocido el hecho que los AINES inhiben las prostaglandinas en el sistema cardiovascular fetal (cierre del ductus arterioso).

Al igual que en el caso de los otros AINES, RODINAC 75 K debe ser evitado, dado que puede causar cierre prematuro del ductus arterioso. (ver Precauciones, Efectos teratogénicos, Embarazo Categoría B y trabajo de parto).

LACTANCIA: Pasa a la leche materna, aunque en cantidades tan ínfimas que normalmente no produce efectos no deseados.

NIÑOS: No se recomienda el empleo de RODINAC 75 K en niños, salvo que el médico lo indique específicamente.

USO EN GERIATRIA: Si bien no se observaron diferencias entre la eficacia, efectos colaterales, perfil farmacocinético entre ancianos y adultos, como con todo AINE los ancianos tienden a tolerar menos los efectos adversos que los pacientes más jóvenes.

INTERACCIONES: Aspirina: La administración concomitante de DICLOFENAC con Aspirina no es recomendada, porque DICLOFENAC es desplazado de sus sitios de unión durante la administración concomitante con Aspirina, resultando una disminución de la concentración plasmática, del pico plasmático y de los valores de AUC. **AINES:** la



0248

MESA DE ENTRADAS

Foliatedo N°

544

administración

concomitante con AINES sistémicos puede incrementar la frecuencia de aparición de efectos secundarios. **Anticoagulantes:** aunque RODINAC 75 Kno influye sobre la acción de los

anticoagulantes, tipo Warfarina, se debe guardar precaución, dado que se observó interacción con otros AINES. Dado que las prostaglandinas juegan un importante rol en la hemostasis,

y los AINES afectan las funciones plaquetarias, la terapéutica concurrente con AINES, incluido DICLOFENAC y Warfarina, requiere un estrecho monitoreo de los pacientes para

asegurarse la no existencia de cambios en la dosificación de los anticoagulantes. **Digoxina, Metotrexato, Ciclosporina;** DICLOFENAC, como otros AINES, puede afectar las

prostaglandinas renales e incrementar la toxicidad de ciertas drogas. La ingestión de DICLOFENAC puede incrementar las concentraciones séricas de Digoxina y Metotrexato e

incrementar la nefrotoxicidad de Ciclosporina. Pacientes que comienzan la ingestión de DICLOFENAC o que incrementan su dosis, así como de otro AINE, cuando están recibiendo

Digoxina, Metotrexato o Ciclosporina, pueden desencadenar las toxicidades características de estas drogas. Estos pacientes deben ser observados estrechamente, en particular si son

portadores de insuficiencia renal. En el caso de Digoxina, deben ser monitoreados los niveles séricos. La nefrotoxicidad de la Ciclosporina puede aumentar debido a efectos de AINES

sobre las Prostaglandinas renales. **Litio:** DICLOFENAC decrece el clearance renal de Litio e incrementa los niveles plasmáticos del mismo. Pacientes que reciben DICLOFENAC y Litio

concomitantemente, pueden desarrollar una toxicidad por Litio. **Hipoglucémiantes orales:** RODINAC 75 K no altera el metabolismo de la glucosa en sujetos normales, ni tampoco altera los

efectos de los agentes hipoglucémicos. Existen raros casos, de experiencias recogidas por marketing, de cambios en los efectos de la Insulina o de agentes hipoglucémicos orales, en

presencia de DICLOFENAC, que requirieron cambios en la dosificación de estos agentes. Se reportaron efectos tanto hipo como hiperglucemiante. Una relación causal directa no fue

establecida, pero los médicos deben considerar la posibilidad que DICLOFENAC pueda alterar la respuesta a la Insulina o a los agentes hipoglucémiantes orales.

Diuréticos: como

otros AINES, puede reducir la actividad de los diuréticos. El tratamiento concomitante con diuréticos que ahorran potasio puede estar relacionado con un aumento de los niveles séricos

de potasio, haciendo necesario su control. **Otras drogas:** En pequeños grupos de pacientes (7 - 10 /interacción), la administración concomitante de Azatioprina, Oro, Cloroquina, Dpenicilamina,

Prednisolona, Doxiciclina, o Digitoxina, no afectó significativamente los niveles pico y la AUC de DICLOFENAC. Toxicidad por Fenobarbital fue reportada en pacientes en tratamiento crónico con Fenobarbital, seguido a la iniciación de la terapia con DICLOFENAC.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad conocida a la sustancia activa y a los excipientes. Al igual que otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, RODINAC 75 K está

7



A.N.M.T. - MESA DE ENTRADAS
Refoliado Nº 545

contraindicado en pacientes que padecen ataques de asma, urticaria o rinitis aguda u otro tipo de reacción alérgica, tras la administración de Aspirina u otro AINE. Severas y raramente fatales reacciones tipo anafilácticas a DICLOFENAC fueron reportadas en estos pacientes. (Ver Advertencias-reacciones anafilácticas y Precauciones-Asma preexistente)

SOBREDOSIFICACIÓN: Los reportes obtenidos a nivel mundial sobre sobredosis con DICLOFENAC, cubren 66 casos. En aproximadamente la mitad de los casos reportados de sobredosis, también habían recibido medicación concomitante. La dosis mayor de DICLOFENAC fue de 5.0 g. en un paciente de 17 años, quién sufrió pérdida de conciencia, aumento de la presión intracraneal, neumonitis aspirativa y murió 2 días después. La siguiente sobredosis de DICLOFENAC fue de 4.0 g. y 3.75 g. en una mujer de 24 años que ingirió 4.0 g. En casos de sobredosis aguda, es recomendable que el estómago sea vaciado, provocando el vómito o por lavaje. Teóricamente, una diuresis forzada es beneficiosa, dado que la droga se excreta por orina. La utilización de diálisis o hemoperfusión para la eliminación de DICLOFENAC no es útil (99% de unión a las proteínas plasmáticas - ver Farmacología Clínica). Como otras medidas de soporte, puede ser útil la administración de carbón para ayudar a reducir la absorción de DICLOFENAC. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

CONSERVACIÓN: Mantener a temperaturas entre 2 a 30°C, en lugar oscuro y seco.

Envases conteniendo 10, 15, 20, 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos para venta al público.

500 y 1000 comprimidos recubiertos para uso exclusivo de hospitales.

Este medicamento no puede repetirse sin mediar una nueva receta.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO Nº 40.447

Código ATC: M01A B05

GEMINIS FARMACEUTICA S.A.

2^{da} Rivadavia 23333- CP B1714GJI -Ituzaingo - Pcia Bs As
Dirección Técnica:- Omar Ariel Loszniewski - Farmacéutico

Elaborado en: Juan Agustín García 5420 CABA
Elaborador alternativo: Galicia 2652 CABA

Fecha de última revisión: .../...../...

8