



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-69768248-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-69768248-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma DENVER PHARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PANCLO FLEX / DICLOFENAC SODICO – PRIDINOL MESILATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DICLOFENAC SODICO 50 mg – PRIDINOL MESILATO 4 mg; aprobado por Certificado N° 51.581.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

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° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma DENVER PHARMA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada PANCLO FLEX / DICLOFENAC SODICO – PRIDINOL MESILATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DICLOFENAC SODICO 50 mg – PRIDINOL MESILATO 4 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: Rótulo 10 comprimidos: IF-2023-01064336-APN-DERM#ANMAT – Rótulo 250 comprimidos: IF-2023-01064229-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-01064387-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-01064476-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N°51.581, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2021-69768248-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.01.30 23:27:56 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.30 23:27:59 -03:00



DENVER FARMA

-Proyecto de Rótulos y Etiquetas

**PANCLO FLEX
DICLOFENAC SODICO
PRIDINOL MESILATO
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Industria Argentina

Venta bajo Receta

.Presentación: envase conteniendo 250 Comprimidos Recubiertos.

.Fórmula:

-Cada comprimido recubierto de PANCLO FLEX contiene:

Diclofenac Sódico 50,00 mg

Pridinol Mesilato 4,00 mg

Excipientes: Almidón de maíz, povidona, anhídrido silícico coloidal, croscarmellosa sódica, lactosa, estearato de magnesio, talco, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, Polietilenglicol 6000, Laca Rojo Allura, c.s.

.Posología e indicaciones: Ver Prospecto Interno.

.Condiciones de conservación y almacenamiento:

Conservar preferentemente al abrigo del calor (no mayor de 30°C) y de la humedad excesiva.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS".

"PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVAMENTE".

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 51.581

Lote N°:

Vencimiento: 36 meses

DENVER FARMA S. A.

Mozart S/N, Centro Industrial Garín, Escobar, Provincia de Buenos Aires.

Director Técnico: José Luis Tombazzi.- Farmacéutico.

Nota: El mismo texto acompañará las presentaciones conteniendo 500 y 1000 comprimidos recubiertos.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-69768248- DENVER - Rotulo 250 comp - Certificado N51.581

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.03 18:35:31 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.03 18:35:32 -03:00



DENVER FARMA

-Proyecto de Rótulos y Etiquetas

**PANCLO FLEX
DICLOFENAC SODICO
PRIDINOL MESILATO
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Industria Argentina

Venta bajo Receta

.Presentación: envase conteniendo 10 Comprimidos Recubiertos.

.Fórmula:

-Cada comprimido recubierto de PANCLO FLEX contiene:

Diclofenac Sódico 50,00 mg

Pridinol Mesilato 4,00 mg

Excipientes: Almidón de maíz, povidona, anhídrido silícico coloidal, croscarmellosa sódica, lactosa, estearato de magnesio, talco, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, Polietilenglicol 6000, Laca Rojo Allura, c.s.

.Posología e indicaciones: Ver Prospecto Interno.

.Condiciones de conservación y almacenamiento:

Conservar preferentemente al abrigo del calor (no mayor de 30°C) y de la humedad excesiva.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS".

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 51.581

Lote N°:

Vencimiento: 36 meses

DENVER FARMA S. A.

Mozart S/N, Centro Industrial Garín, Escobar, Provincia de Buenos Aires.

Director Técnico: José Luis Tombazzi.- Farmacéutico.

Nota: El mismo texto acompañará las presentaciones conteniendo 15, 20, 30 y 40 comprimidos recubiertos.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-69768248- DENVER - Rotulo 10 comp - Certificado N51.581

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.03 18:35:47 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.03 18:35:48 -03:00



DENVER FARMA

-Proyecto de Prospecto Interno

**PANCLO FLEX
DICLOFENAC SODICO
PRIDINOL MESILATO**

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Industria Argentina

Venta bajo Receta

.Fórmula:

-Cada comprimido recubierto de PANCLO FLEX contiene:

Diclofenac Sódico 50,00 mg

Pridinol Mesilato 4,00 mg

Excipientes: Almidón de maíz, povidona, anhidrido silícico coloidal, croscarmellosa sódica, lactosa, estearato de magnesio, talco, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, Polietilenglicol 6000, Laca Rojo Allura, c.s.

.Acción Terapéutica:

Analgésico. Antiinflamatorio. Miorrelajante.

Código ATC M01AB55

.Indicaciones: Procesos inflamatorios y/o dolorosos somáticos con contractura muscular asociada. Afecciones reumáticas articulares y extra articulares. Fibrosis. Mialgias. Lumbalgias. Cialgias. Torticolis. Traumatismos. Esguinces.

.Características Farmacológicas - Propiedades:

Diclofenac Sódico:

Acción Farmacológica: El Diclofenac es un fármaco antiinflamatorio no esteroide (AINE), que ejerce sus acciones analgésicas y antiinflamatorias mediante la inhibición de la síntesis y liberación de prostaglandinas, sustancias que desempeñan una importante acción en el desarrollo del dolor, la inflamación y la fiebre. Diclofenac inhibe las dos isoenzimas (COX1 y COX 2) responsables de la síntesis de prostaglandinas.

Farmacocinética: Luego de su administración oral, Diclofenac se absorbe rápidamente, alcanzando las concentraciones máximas entre los 15 y 60 minutos (4ng/ml después de 50 mg). Circula en plasma unido a las albúminas en un 90%. Se excreta 60% por orina en forma de metabolitos, mientras que el resto se elimina por bilis y por las heces.

Pridinol Mesilato:

Acción Farmacológica: El Pridinol es un relajante muscular de acción central, indicado para el tratamiento de la contractura del espasmo muscular. Además de su efecto inhibitorio a nivel del sistema nervioso central se ha descrito una acción de tipo antimuscarínica.

Farmacocinética: Después de la administración por vía oral, el Pridinol Mesilato es absorbido con mucha rapidez en ensayos con animales, donde ya al cabo de 30-40 minutos se logra el nivel máximo en sangre. Después de una primera fase, en la que el Pridinol Mesilato se distribuye de modo uniforme en todo el organismo, la sustancia -al cabo de aproximadamente tres horas- se encuentra casi de manera exclusiva en el hígado, los riñones y en el tracto gastrointestinal. Aproximadamente, el 50% de la excreción de Pridinol Mesilato se realiza por vía renal (en parte como Pridinol libre no modificado, en parte como Pridinol conjugado).

Es rápidamente aclarado de la sangre y distribuido a los tejidos corporales. Es incompletamente metabolizado en el hígado y su excreción se verifica por vía urinaria como droga inmodificada y como metabolitos. Atraviesa la placenta y aparece en la leche materna en escasas cantidades.

.Posología y forma de administración: La dosis se ajustará al criterio médico y a las características del cuadro clínico. Como posología de orientación, se aconseja:

Adultos: 1 comprimido 2 veces por día, con preferencia después de las comidas

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a alguno de los componentes del producto.
- Antecedentes de asma, urticaria u otras reacciones de tipo alérgico luego de la ingesta de aspirina u otros AINEs.
- Glaucoma
- Úlcera gastroduodenal activa,
- Insuficiencia hepática o renal severas.
- Embarazo y lactancia

Advertencias.

La aparición de efectos adversos es mayor en pacientes de edad avanzada. Debido a posibles efectos anticolinérgicos, no se recomienda su administración en los casos de glaucoma de ángulo estrecho, retención urinaria debido a hipertrofia prostática, oclusión mecánica del tracto gastrointestinal, megacolon, taquiarritmias, y edema agudo de pulmón,

Eventos tromboticos. Aparato cardiovascular.

Estudios clínicos con varios AINEs COX-2 selectivos y no selectivos de hasta tres años de duración, han demostrado un incremento de eventos tromboticos serios cardiovasculares (CV) incluyendo infarto de miocardio (IM) y accidente cerebrovascular (ACV) que pueden ser fatales. No es claro si el riesgo de estos eventos tromboticos CV es similar para todos los AINEs. El incremento relativo de eventos tromboticos CV serios parece ser similar en aquellos pacientes con y sin enfermedad CV conocida o factores de riesgo para la enfermedad CV. Sin embargo, los pacientes con enfermedad CV conocida o factores de riesgo tiene una incidencia absoluta mayor de eventos CV tromboticos serios. Algunos estudios encuentran que este incremento del riesgo comienza tan temprano como en las primeras tomas del tratamiento. El incremento del riesgo trombotico CV ha sido observado más consistentemente con el empleo de dosis elevadas. Para minimizar este riesgo debe utilizarse la menor dosis efectiva del AINE y por el menor tiempo posible. Tanto médicos como pacientes deben permanecer alertas por el desarrollo de eventos tromboticos durante todo el curso del tratamiento, aun en ausencia de síntomas CV previos. No hay evidencia consistente de que el uso concurrente de la aspirina con AINEs mitigue el incremento de eventos tromboticos serios CV. El uso concurrente de aspirina incrementa el riesgo de eventos gastrointestinales (GI) serios. Los AINEs están contraindicados en el marco de una cirugía de by-pass coronario. Estudios observacionales en pacientes luego de una IM demostraron que el tratamiento con AINEs en el período post IM aumentó el riesgo de reinfarto, muerte relacionada a eventos CV y mortalidad de todo tipo, que se inician en la primera semana de tratamiento. Evite el uso de diclofenac en aquellos pacientes con IM reciente a menos que los beneficios esperados superen el riesgo de un evento CV trombotico



DENVER FARMA

CV recurrente. Si lo usa, controle a los pacientes por eventuales signos de isquemia cardíaca.

Pacientes con riesgo cardiovascular.

Se deberá tener especial cuidado al prescribir inhibidores de la COX-2, entre ellos Diclofenac, en pacientes con factores de riesgo cardiovascular tales como hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus o tabaquismo, así como también en aquellos que presenten enfermedad arterial periférica. En función de la asociación reportada entre el aumento del riesgo cardiovascular y la exposición a los inhibidores de la COX-2, entre ellos Diclofenac, se deberá indicar la menor dosis efectiva por el menor tiempo posible.

Efectos gastrointestinales asociados al tratamiento con AINEs.

Se recomienda estrecha vigilancia médica de los pacientes con antecedentes de úlcera péptica y hemorragia gastrointestinal. Se aconseja tener precaución en pacientes tratados crónicamente con Diclofenac por la posibilidad de generar enfermedad ulcero-péptica, hemorragias y perforaciones del tubo digestivo, aun sin presencia de síntomas previos. Los ancianos y pacientes debilitados tienen menor tolerancia a estos potenciales efectos adversos gastrointestinales severos, siendo sufridos en su mayoría por este tipo poblacional.

Efectos hepáticos.

Pueden presentarse alteraciones en una o más pruebas hepáticas. Estas anomalías de laboratorio pueden progresar, estabilizarse, o ser transitorias. Para el monitoreo de la función hepática se recomienda el seguimiento de la TGP (ALT). Se observaron elevaciones de las transaminasas con mayor frecuencia en pacientes artrósicos que en pacientes con artritis reumatoidea. Además de las elevaciones enzimáticas se han comunicado reacciones hepáticas más severas, incluyendo compromiso hepatocelular con o sin ictericia. En base a la experiencia clínica deberían controlarse las transaminasas hepáticas entre la cuarta y octava semanas luego de haber iniciado el tratamiento con Diclofenac. Como ocurre con otros AINEs, si las pruebas hepáticas anormales persisten o empeoran, o si aparecen signos clínicos y/o síntomas relacionados con enfermedad hepática (náuseas, vómitos, ictericia, rash, eosinofilia), el tratamiento debe ser suspendido.

Reacciones anafilactoides.

Como ocurre con otros AINEs, las reacciones anafilactoides pueden ocurrir en pacientes sin exposición anterior a los componentes del producto. La reacción ocurre típicamente en sujetos asmáticos que experimentan rinitis con o sin pólipos nasales o que manifiestan broncoespasmo luego de la ingesta de aspirina u otro AINE. Se han comunicado reacciones graves en tales pacientes.

Enfermedad renal avanzada.

En casos de enfermedad renal avanzada el tratamiento con AINEs debe realizarse solamente bajo estricto control de la función renal.

Embarazo.

No se recomienda la administración de Diclofenac sódico durante el embarazo debido a la ausencia de datos clínicos disponibles que respalden la eficacia y seguridad de su uso en esta condición. El empleo de AINEs diferentes a la aspirina durante el embarazo aumenta el riesgo de aborto espontáneo, particularmente cuando el medicamento se toma cerca del momento de la concepción. Todos los AINEs, inclusive Diclofenac y el ácido acetilsalicílico (aspirina), no deberían emplearse a partir del inicio del sexto mes de embarazo (más allá de las 24 semanas de amenorrea), independientemente de la duración del tratamiento y de la vía de administración (oral, inyectable, cutánea), ya que pueden ser tóxicos para el feto. A partir del 5° mes de embarazo los AINEs debe utilizarse sólo cuando sea necesario, a la dosis efectiva más baja y durante el menor tiempo posible. Algunas



DENVER FARMA

entidades regulatorias internacionales han advertido acerca de que el uso de AINEs alrededor de las 20 semanas de gestación o posteriormente durante el embarazo, puede ocasionar disfunción renal fetal que lleve a oligohidramnios y, en algunos casos, daño renal neonatal. Estas consecuencias adversas se observan, en promedio, luego de días a semanas de tratamiento, aunque el oligohidramnios se ha reportado de forma infrecuente tan pronto como a las 48 horas luego del inicio de administración del AINE. El oligohidramnios es frecuentemente, aunque no siempre, reversible luego de la discontinuación del tratamiento. Las complicaciones de un oligohidramnios prolongado pueden incluir contracturas de las extremidades y retraso en la maduración pulmonar. En algunos casos de disminución de la función renal neonatal se requirieron procedimientos invasivos, como exanguinotransfusión o diálisis. En una situación en que el tratamiento con AINE se considere indispensable entre las 20 y 30 semanas de embarazo, debe limitarse a la menor dosis efectiva y a la duración más breve posible. Se contraindica la prescripción de AINES a partir de las 30 semanas y posteriormente durante el embarazo a causa del riesgo adicional de cierre precoz del ductus arterioso fetal. Estas recomendaciones no aplican a la aspirina en baja dosis de 81 mg, prescrita para ciertas condiciones durante el embarazo. Se debe considerar el monitoreo del líquido amniótico con ultrasonido en caso que el tratamiento con un AINE se prolongue más allá de las 48 horas. Discontinuar el AINE si ocurre oligohidramnios y realizar un seguimiento acorde a la práctica clínica.

Precauciones.

Generales.

Panclor Flex no debe ser utilizado junto con otros productos que contengan similares principios activos u otros AINEs. Previamente a su uso, debe considerarse si el paciente ha presentado reacciones de hipersensibilidad a los principios activos.

Retención hidrosalina y edemas.

Se ha observado retención hidrosalina con edemas en asociación con el uso de AINEs, incluido Diclofenac, por lo que se recomienda precaución, especialmente en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca, hipertensión u otra patología que predisponga a los edemas.

Efectos renales.

Los pacientes con mayor riesgo de presentar efectos adversos renales son aquellos con alteración previa de la función renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, tratamiento diurético y ancianos en general. En pacientes tratados con Diclofenac se han reportado casos aislados de nefritis intersticial y necrosis papilar. Una forma secundaria de compromiso de la función renal asociada con el uso de AINES se observa en pacientes con reducción del flujo plasmático renal o del volumen sanguíneo, en donde las prostaglandinas renales tienen un rol de sostén de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINE resulta en un descenso dosis dependiente de la síntesis de prostaglandinas y secundariamente en una reducción del flujo plasmático renal, lo cual puede precipitar una insuficiencia renal cuya recuperación puede requerir la discontinuación del tratamiento. Se han comunicado casos aislados de insuficiencia renal en pacientes que recibieron Diclofenac. Debido a que los metabolitos del Diclofenac se eliminan primariamente por vía urinaria, es aconsejable vigilar estrictamente a los pacientes y eventualmente ajustar la dosis, especialmente en aquellos que presenten una alteración significativa preexistente de la función renal.

Porfiria.

Debería evitarse el uso de Diclofenac en pacientes con porfiria hepática dado que, al igual que con otros AINEs, existe la posibilidad de desencadenar crisis agudas,



DENVER FARMA

presumiblemente a través de la inducción de la sintetasa del precursor porfirínico ácido delta aminolevulínico.

Meningitis aséptica.

Como con otros AINEs, en muy raras ocasiones se han observado casos de meningitis aséptica con fiebre y coma en pacientes tratados con Diclofenac. Si bien es más probable que esto ocurra en pacientes con enfermedades del tejido conectivo (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico), siempre que se presenten signos o síntomas de meningitis en pacientes tratados con Diclofenac, deberá considerarse la posibilidad de que la misma pueda estar vinculada con la administración del fármaco.

Asma preexistente.

Aproximadamente el 10% de los pacientes con asma pueden padecer crisis asmáticas desencadenadas por la aspirina. Dado que en estos pacientes se han reportado reacciones cruzadas con otros AINEs, no debe administrarse Diclofenac en pacientes con sensibilidad a la aspirina y debe usarse con precaución en pacientes con asma preexistente.

Otras precauciones.

Se han comunicado visión borrosa y escotomas o alteración de la visión de los colores en pacientes tratados con Diclofenac. Si estos síntomas aparecieran durante el tratamiento con Diclofenac, debería suspenderse el fármaco e indicar al paciente los exámenes oftalmológicos apropiados.

En pacientes tratados con AINEs, especialmente durante períodos prolongados, es aconsejable evaluar periódicamente los parámetros hematológicos a fin de detectar la eventualidad de una anemia u otras alteraciones hematológicas.

Pridinol puede alterar la capacidad para conducir vehículos o manejar maquinarias.

Interacciones medicamentosas:

Diclofenac:

Aspirina: no debe administrarse concomitantemente con Diclofenac debido a un efecto aditivo de la aspirina para producir nefropatía y efectos adversos gastrointestinales. Asimismo, no puede descartarse una disminución de sus efectos farmacológicos debido a la interacción documentada con la aspirina para otros AINEs en relación con su desplazamiento de la unión proteica y el aumento de su metabolización.

Anticoagulantes: si bien los estudios no han mostrado interacción significativa con anticoagulantes del tipo warfarina, se recomienda precaución ya que tal interacción ha sido observada con otros AINEs. Debido a que los AINEs afectan la normal función plaquetaria, el tratamiento anticoagulante oral concomitante con el uso de AINEs, incluido Diclofenac, requiere de una estricta vigilancia para evaluar la necesidad de ajustar la dosis de los anticoagulantes.

Digoxina, Metotrexato, Ciclosporinas: el Diclofenac, al igual que otros AINEs, puede incrementar la toxicidad de estos principios activos a través de sus efectos sobre las prostaglandinas renales. La administración de Diclofenac o el aumento de su dosis puede incrementar las concentraciones séricas de digoxina y metotrexato y aumentar los efectos adversos renales de la ciclosporina, particularmente si la función renal está alterada. En el caso de la digoxina puede ser necesario controlar sus niveles séricos.

Litio: el Diclofenac reduce el clearance de litio renal y aumenta los niveles plasmáticos del mismo, aumentando así el riesgo de sus efectos adversos.

Hipoglucemiantes orales: Diclofenac no altera el metabolismo de la glucosa ni los efectos de los hipoglucemiantes orales. No obstante, se ha reportado casos aislados (sin establecerse relación causal), en los que hubo tanto aumento como disminución



DENVER FARMA

del efecto de la insulina y de los hipoglucemiantes orales durante el tratamiento concomitante.

Diuréticos: el Diclofenac y otros AINEs pueden inhibir la actividad natriurética de los diuréticos, e inhibir el aumento de la actividad plasmática de la renina luego de su administración. La administración simultánea con diuréticos ahorradores de potasio puede asociarse con niveles séricos de potasio aumentados.

Otros fármacos. En pequeños grupos de pacientes, la administración conjunta de azatioprina, sales de oro, cloroquina, d-penicilamina, prednisolona, doxiciclina o digitoxina, no afectó significativamente los niveles máximos ni los valores del área bajo la curva de Diclofenac. Se han comunicado reacciones adversas por barbitúricos luego del inicio del tratamiento con Diclofenac.

Unión a proteínas. Estudios in vitro no revelan interferencia significativa del Diclofenac con diversos fármacos, entre ellos ácido salicílico, tolbutamida, prednisolona, warfarina, benzilpenicilina, ampicilina, oxacilina, clortetraciclina, doxiciclina, cefalotina, eritromicina y sulfametoxazol.

Alcohol, psicotrópicos. Pueden producirse efectos aditivos.

Interacciones con pruebas de laboratorio. Las modificaciones descritas en algunas de las pruebas de la coagulación en asociación con el uso de AINEs parecen carecer de importancia clínica. No obstante, se recomienda una cuidadosa observación a fin de detectar eventuales alteraciones significativas.

Pridinol. Los posibles efectos anticolinérgicos de Pridinol pueden hacerse evidentes o intensificarse por la administración concomitante de *Amantadina, quinidina, antidepresivos tricíclicos o neurolépticos, y fármacos anticolinérgicos*

Embarazo:

Diclofenac demostró atravesar la barrera placentaria en ratones y ratas. No existen estudios adecuados al respecto en mujeres embarazadas. Como los estudios en reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta humana, este producto no debería utilizarse durante el embarazo a menos que los beneficios para la madre justifiquen el potencial riesgo para el feto. El uso de AINEs alrededor de las 20 semanas de gestación o posteriormente durante el embarazo, puede ocasionar disfunción renal fetal que lleve a oligohidramnios y, en algunos casos, daño renal neonatal. En una situación en que el tratamiento con AINE se considere indispensable entre las 20 y 30 semanas de embarazo, debe limitarse a la menor dosis efectiva y a la duración más breve posible. Se contraindica la prescripción de AINES a partir de las 30 semanas y posteriormente durante el embarazo a causa del riesgo adicional de cierre precoz del ductus arterioso fetal. (ver Advertencias).

Parto y alumbramiento: No se conocen efectos del Diclofenac sobre el trabajo de parto y alumbramiento. Sobre la base de lo que ocurre con otros AINEs, no es posible descartar que Diclofenac pueda inhibir las contracciones uterinas y demorar el nacimiento.

Lactancia: debido a las reacciones adversas potenciales que el producto podría ocasionar en los lactantes, se deberá discontinuar la lactancia o la administración del fármaco, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

Uso pediátrico: PANCLO FLEX no debe ser utilizado en niños y adolescentes.

Uso en Geriatría:

No han sido observadas diferencias en cuanto a eficacia, efectos adversos, o perfiles farmacocinéticos entre pacientes jóvenes y ancianos. Al igual que con cualquier AINE, los pacientes ancianos son propensos a tolerar menos las reacciones adversas que los pacientes jóvenes.

.Reacciones Adversas:



DENVER FARMA

A las dosis terapéuticas el producto es generalmente bien tolerado.

Diclofenac

Ocasionales: incidencia 1-10%.

Generales: dolor abdominal, cefaleas, retención hidrosalina, distensión abdominal.

Gastrointestinales: diarrea, dispepsia, náuseas, constipación, flatulencia, alteración de las pruebas hepáticas. En <3% úlcera péptica con o sin perforación y/o sangrado.

Sistema nervioso: vértigo

Piel: rash, prurito

Sentidos: acúfenos

Raras: incidencia < 1%.

Generales: malestar general, edema de labios y lengua, fotosensibilidad, reacciones anafilactoides, casos aislados de anafilaxia y edema laríngeo.

Cardiovasculares: hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva.

Gastrointestinales: vómitos, ictericia, melena, estomatitis, sequedad de mucosas, hepatitis. Aisladamente: lesiones esofágicas, necrosis hepática, cirrosis, síndrome hepatorenal, colitis.

Hematológicas: disminución de la hemoglobina, leucopenia, trombocitopenia, púrpura. Aisladamente: eosinofilia, anemia, neutropenia, agranulocitosis, pancitopenia.

Sistema nervioso: insomnio/somnolencia, depresión, ansiedad, diplopía, irritabilidad.

Aisladamente: meningitis aséptica y convulsiones.

Respiratorio. Epistaxis, asma, edema laríngeo.

Piel y faneras: alopecia, urticaria, dermatitis, angioedema, Aisladamente: síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatitis ampollar.

Sentidos: visión borrosa, escotoma, pérdida de la audición, disgeusia.

Urogenital: proteinuria. Aisladamente: síndrome nefrótico, oliguria, necrosis papilar, insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial.

Pridinol.

Si bien no ocurre habitualmente con las dosis recomendadas, pueden presentarse efectos secundarios en 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 (con sobredosis), somnolencia.

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:

- comunicarse al 4756-5436 o a la Página Web de Denver Farma: www.denverfarma.com.ar

-llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Sobredosis accidentales:

Los síntomas por sobredosis incluyen cefalea, agitación psicomotriz, espasmos musculares, convulsiones, dolor epigástrico, náuseas, vómitos, hematemesis, diarrea, úlcera gastroduodenal, trastornos de la función hepática, oliguria.

En casos de sobredosis agudas se recomienda el vaciado del estómago mediante vómitos o lavaje. La diuresis forzada puede ser en teoría beneficiosa debido a que la droga se elimina por orina. No se ha establecido la eficacia de la diálisis o hemoperfusión en la eliminación del producto.

El uso de carbón activado puede contribuir a reducir la absorción del fármaco.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, consulte inmediatamente a su médico



DENVER FARMA

o a los siguientes centros especializados: Centro de Intoxicaciones del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Teléfono: (011) 4962- 6666/2247; Hospital de Niños Pedro Elizalde, Teléfono (011) 4300-2115; Hospital Alejandro Posadas, Teléfono (011) 4654-6648/7777.

.Presentaciones: Envases conteniendo 10, 15, 20, 30 y 40 comprimidos recubiertos.

Envases Hospitalarios: cajas con 250, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos.

.Condiciones de conservación y almacenamiento:

Conservar preferentemente al abrigo del calor (no mayor de 30°C) y de la humedad excesiva.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS".

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 51.581

DENVER FARMA S.A.

Mozart S/N, Centro Industrial Garín, Escobar, Provincia de Buenos Aires.

Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

Fecha de la última revisión: Julio 2021



ROSSI Mabel Teresa
CUIL 27108892558



TOMBAZZI Jose Luis
CUIL 20112172824



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-69768248- DENVER - prospecto - Certificado N51.581

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.03 18:36:00 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.03 18:36:01 -03:00

Proyecto de Información para el Paciente

PANCLO FLEX **Diclofenac sódico- Pridinol mesilato** Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver Posibles efectos adversos.

Contenido del prospecto.

1. Qué contiene PANCLO FLEX
2. Qué es PANCLO FLEX y para qué se utiliza
3. Qué necesita saber antes de empezar a tomar PANCLO FLEX
4. Cómo debe tomar PANCLO FLEX
5. Posibles Efectos Adversos
6. Conservación de PANCLO FLEX

1. Qué contiene PANCLO FLEX

Cada comprimido recubierto de PANCLO FLEX contiene:

Diclofenac Sódico	50,00 mg
Pridinol Mesilato	4,00 mg

Excipientes: Almidón de maíz, povidona, anhídrido silícico coloidal, croscarmellosa sódica, lactosa, estearato de magnesio, talco, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, Laca Rojo Allura, cs.

2. Qué es PANCLO FLEX y para qué se utiliza

PANCLO FLEX contiene Diclofenac sódico (un analgésico antiinflamatorio no esteroide o AINE), y Pridinol mesilato, un fármaco relajante muscular. PANCLO FLEX se indica en casos de dolores intensos en las articulaciones y/o los músculos, cuando existe asociado al dolor un espasmo (contractura) muscular. Este cuadro es muy frecuente en las situaciones dolorosas de la columna vertebral, pero puede producirse también en otras zonas del cuerpo.

3. Qué necesita saber antes de empezar a tomar PANCLO FLEX

No utilice PANCLO FLEX en presencia de alguna de las siguientes condiciones:

- Si tiene antecedentes de alergia al Diclofenac, al Pridinol o a cualquiera de los componentes del producto.
- Si es alérgico o ha tenido reacciones alérgicas a la aspirina (ácido acetilsalicílico) u otros analgésicos similares. Las reacciones pueden incluir asma (dificultad para respirar), urticaria o rinitis aguda (inflamación de la mucosa nasal).
- Si padece una úlcera gastrointestinal activa o la ha padecido anteriormente.
- Si tiene una enfermedad inflamatoria del intestino como la llamada enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
- Si tiene problemas graves del funcionamiento del hígado (insuficiencia hepática) o de los riñones (insuficiencia renal).
- Si tiene trastornos en la coagulación de la sangre o está recibiendo anticoagulantes (medicamentos que "licúan" la sangre).



DENVER FARMA

- Si ha tenido previamente una hemorragia del estómago o del duodeno, o si ha sufrido una perforación del aparato digestivo mientras tomaba un analgésico antiinflamatorio no esteroide o AINE
- Si tiene insuficiencia cardíaca grave o no controlada.
- Si está embarazada, está buscando quedar embarazada, o se encuentra en período de lactancia. PANCLO FLEX no debe utilizarse en niños.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar PANCLO FLEX:

Precauciones cardiovasculares.

Los medicamentos que contiene Diclofenac pueden asociarse con un moderado aumento del riesgo de sufrir ataques cardíacos (infarto de miocardio) o cerebrales, especialmente cuando se emplean en dosis elevadas y en tratamientos prolongados. No exceda la dosis ni la duración del tratamiento recomendado. Si usted tiene problemas cardíacos, antecedentes de ataques cerebrales, o piensa que puede tener riesgo de sufrir estas patologías (porque tiene presión arterial elevada, diabetes, colesterol elevado o es fumador), debe consultar el uso de Diclofenac con su médico. Este tipo de medicamentos pueden producir retención de líquidos, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca o presión arterial elevada.

Tenga especial cuidado con el empleo de PANCLO FLEX en las siguientes condiciones:

- Si ha tenido alguna enfermedad del estómago o del intestino; si ha tenido dolor de estómago o ardor tras tomar antiinflamatorios en el pasado.
- Si presenta alguna de las siguientes afecciones: asma, enfermedad del corazón, hígado o riñón, hipertensión, trastornos hemorrágicos u otros trastornos sanguíneos incluyendo porfiria hepática.
- Si está tomando medicamentos diuréticos (que aumenta el volumen de orina), si ha tenido o desarrolla una úlcera, hemorragia o perforación en el estómago o en el duodeno pudiéndose manifestar por un dolor abdominal intenso o persistente y/o por heces de color negro o incluso síntomas previos de alerta; el riesgo es mayor cuando se utilizan dosis altas y tratamiento prolongados en pacientes con antecedentes de úlcera péptica y en los ancianos. En estos casos su médico considerará la posibilidad de asociar un medicamento protector del estómago.
- Si tiene alteración previa de la función renal ya que podría presentar eventos adversos con mayor frecuencia.
- Si tiene retención hidrosalina o edemas.
- Si tiene o ha tenido meningitis aséptica.

Informe a su médico

- Si toma simultáneamente medicamentos que alteran la coagulación de la sangre o aumentan el riesgo de úlceras, como anticoagulantes orales o antiagregantes plaquetarios del tipo aspirina. También debe comentarle la utilización de otros medicamentos que podrían aumentar el riesgo de dichas hemorragias como los corticoides. Así como si toma medicamentos para la depresión, la ansiedad o cualquier tipo de psicofármacos.
- Si está tomando hipoglucemiantes orales o está recibiendo insulina.
- Si padece una enfermedad inflamatoria de los intestinos, como la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, pues los AINEs en general, incluido el Diclofenac, podrían empeorar estas patologías.
- Es importante que utilice la dosis más pequeña que alivie/controla el dolor; no debe usar PANCLO FLEX más tiempo del necesario para controlar sus síntomas.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen estudios adecuados con Diclofenac ni con Pridinol en mujeres embarazadas. Como los estudios en reproducción animal no son predictivos de la respuesta humana, PANCLO FLEX no debería utilizarse durante el embarazo a menos que los beneficios para la madre justifiquen el potencial riesgo para el feto. No utilice este medicamento después de la semana 20 del embarazo a menos que su médico específicamente se lo indique ya que puede conllevar graves efectos cardíacos y renales en el feto. Todos los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), inclusive Diclofenac (contenido en PANCLO FLEX) no deberían emplearse a partir del inicio del sexto mes de embarazo (más allá de las 24 semanas de amenorrea), independientemente de la duración del tratamiento y de la vía de administración (oral, inyectable, cutánea), ya que pueden ser tóxicos para



DENVER FARMA

el feto. A partir del 5° mes de embarazo los AINEs debe utilizarse sólo cuando sea necesario, a la dosis efectiva más baja y durante el menor tiempo posible. Algunas entidades regulatorias internacionales han advertido acerca de que el uso de AINEs alrededor de las 20 semanas de gestación o posteriormente durante el embarazo, ya que pueden ocasionar disfunción renal fetal que lleve a oligohidramnios (disminución del líquido amniótico) y, en algunos casos, daño renal neonatal. Se contraindica la prescripción de AINES a partir de las 30 semanas y posteriormente durante el embarazo a causa del riesgo adicional de cierre precoz del ductus arterioso cardiovascular fetal. Estas recomendaciones no aplican a la aspirina en baja dosis de 81 mg, prescrita para ciertas condiciones durante el embarazo. Los AINEs como Diclofenac también puede afectar a las contracciones durante el parto, lo que conlleva a un retraso del parto o a un parto prolongado, y puede causar que la paciente padezca una hemorragia de mayor intensidad y duración tras dar a luz.

Lactancia

Los AINEs pueden pasar a la leche materna. No debe dar el pecho mientras esté tomando este medicamento.

Conducción y uso de máquinas.

No deberá conducir ni manejar durante el tratamiento con PANCLO FLEX.

Uso en niños

No se recomienda el uso de PANCLO FLEX en niños.

Uso en ancianos

Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos de PANCLO FLEX. Por ello es especialmente importante que los pacientes de edad avanzada informen inmediatamente al médico de los efectos adversos que le ocurran.

4. Cómo debe tomar PANCLO FLEX

Siga las instrucciones de este prospecto a menos que su médico le haya dado otras instrucciones diferentes. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. Si no mejora o si sufre algún efecto adverso, dígaselo a su médico.

La dosis habitual de PANCLO FLEX es de un comprimido dos veces al día a intervalos regulares, y preferentemente después de las comidas. Siempre debe utilizarse la dosis más baja posible durante el menor tiempo posible, acorde con el objetivo terapéutico establecido y el control de los síntomas.

Si olvidó una dosis de PANCLO FLEX.

No duplique la dosis para compensar una dosis que olvidó tomar o no pudo tomar a tiempo. Tome la dosis siguiente en el momento que corresponda.

Si interrumpe el tratamiento con PANCLO FLEX.

No deje de utilizar el medicamento sin comunicárselo a su médico. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Si utilizó más PANCLO FLEX del que debe.

Si ha utilizado más PANCLO FLEX del que debe, consulte inmediatamente a su médico. Lleve este prospecto y los comprimidos que todavía conserve. Pueden aparecer síntomas como dolor de cabeza, náuseas o vómitos, dolor de estómago o hemorragia del estómago o del intestino, diarrea, espasmos musculares, agitación psicomotriz y hasta convulsiones. El tratamiento tras una sobredosis debe ser sintomático y con medidas de soporte.

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

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital Nacional Prof. Dr. A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 y 0800-333-0160.

Uso de PANCLO FLEX con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado otros medicamentos, incluso los que no necesitan receta médica, antes de utilizar PANCLO FLEX. Algunos medicamentos no deben utilizarse junto con PANCLO FLEX, y en otros casos puede requerirse un cambio en la dosis mientras lo utiliza.



DENVER FARMA

Antiinflamatorios no esteroideos: La administración simultánea de PANCLO FLEX con otros antiinflamatorios no esteroideos (como aspirina, por ejemplo), puede favorecer la aparición de efectos adversos propios de esta clase de fármacos, como la intolerancia digestiva o las lesiones del tubo digestivo.

Anticoagulantes (medicamentos utilizados para detener la coagulación de la sangre): Estos medicamentos tales como warfarina, heparina, clopidogrel, dabigatrán, apixaban y ticlopidina, pueden aumentar su efecto por acción de los componentes activos de PANCLO FLEX, incrementado la probabilidad de una hemorragia.

Litio (medicamento utilizado para trastornos mentales): PANCLO FLEX puede aumentar la concentración plasmática del litio y su potencial toxicidad.

Metotrexato (medicamento utilizado para la psoriasis, la artritis reumatoidea y algunos cánceres): El uso concurrente con PANCLO FLEX puede elevar el nivel del metotrexato en sangre y su potencial toxicidad.

Digoxina: La administración de Diclofenac o el aumento de su dosis puede incrementar las concentraciones séricas de digoxina (un medicamento para el corazón), y aumentar los efectos adversos renales de la ciclosporina (un medicamento regulador de la respuesta inmunológica), particularmente si la función renal está alterada.

Antidiabéticos orales e insulina: Se ha reportado casos aislados (sin establecerse relación causal), en los que hubo tanto aumento como disminución del efecto de la insulina y de los hipoglucemiantes orales durante el tratamiento concomitante con Diclofenac.

Diuréticos: el Diclofenac y otros AINEs pueden inhibir el efecto de los diuréticos. La administración simultánea con diuréticos ahorradores de potasio puede asociarse con niveles séricos de potasio aumentados.

Alcohol, psicotrópicos: pueden producirse efectos aditivos de estas sustancias con los del Pridinol.

5. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Contacte a su médico si presenta efectos adversos durante la toma de este medicamento.

Los efectos adversos más frecuentes incluyen: dolor de estómago, náuseas, vómitos, diarrea, calambres abdominales, digestiones dificultosas (dispepsia), flatulencia, falta de apetito, dolor de cabeza, mareos, vértigos, erupciones en la piel.

Efectos adversos menos frecuentes (menos del 1% de los pacientes tratados):

Tracto gastrointestinal: Dentro de los efectos adversos menos frecuentes, los más observados con los medicamentos como PANCLO FLEX son de tipo gastrointestinal, e incluyen úlcera péptica, gastritis, hemorragia digestiva, perforaciones (en algunos casos mortales), especialmente en los ancianos. También se ha observado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dolor de estómago, dolor abdominal, sangre en las heces, aftas bucales, empeoramiento de la colitis ulcerosa y de la enfermedad de Crohn.

Cardiovasculares: edema (retención de líquido) hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca.

Respiratorio: dificultades respiratoria, asma, edema laríngeo.

Sistema nervioso central: somnolencia, desorientación, insomnio, irritabilidad, convulsiones, depresión, ansiedad, pesadillas, temblor, meningitis aséptica.

Órganos de los sentidos: trastornos de la visión (visión borrosa o doble), problemas de audición, silbidos en los oídos, alteraciones del gusto.

Piel y faneras: reacciones cutáneas graves, caída del cabello, aumento de la sensibilidad de la piel a la luz solar, derrames sanguíneos en la piel, disminución de la sudoración, enrojecimiento de la piel.

Riñones: alteración de la función renal que provoca disminución de la cantidad de orina, hinchazón de la cara, pies o piernas, orina sanguinolenta.

Hígado: ocasionalmente alteración de los exámenes de la función hepática (aumento de las transaminasas), y rara vez hepatitis medicamentosa con o sin ictericia (piel y/o conjuntivas amarillas). En este caso interrumpa el tratamiento e informe inmediatamente al médico.

Sangre: síntomas de alteraciones de las células sanguíneas; disminución de los glóbulos rojos y la hemoglobina (anemia), de los glóbulos blancos (leucopenia), y de las plaquetas (trombocitopenia).



DENVER FARMA

Hipersensibilidad: reacciones alérgicas como silbidos en el pecho, dificultad respiratoria o desvanecimiento.

Otros: hormigueo en las extremidades, dolor de garganta persistente y fiebre alta.

Si presenta alguno de los siguientes síntomas, interrumpa el tratamiento en informe inmediatamente al médico:

Molestias gástricas, ardor de estómago o dolor en la parte superior del abdomen.

Vómitos de sangre, heces negras o sangre en la orina.

Problemas cutáneos como erupción o picazón.

Silbidos en el pecho o dificultad respiratoria.

Coloración amarillenta de la piel o de los ojos.

Dolor de garganta persistente o fiebre alta.

Hinchazón de la cara, pies o piernas.

Dolor de cabeza agudo.

Dolor torácico al toser.

Comunicación de efectos adversos.

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:

- comunicarse al 4756-5436 o a la Página Web de Denver Farma: www.denverfarma.com.ar

-llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

6. Conservación de PANCLO FLEX.

Conservar preferentemente al abrigo del calor (no mayor de 30°C) y de la humedad excesiva.

Presentaciones:

Envases conteniendo 10, 15, 20, 30 y 40 comprimidos recubiertos. Envases Hospitalarios: cajas con 250, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 51.581

DENVER FARMA S.A
Mozart S/N, Centro Industrial Garín, Escobar, Provincia de Buenos Aires.
Director Técnico: José Luis Tombazzi - Farmacéutico.
Servicio de atención al usuario: 4756-5436

Última Revisión: Julio 2021



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-69768248- DENVER - inf pacientes - Certificado N51.581

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.03 18:36:15 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.03 18:36:16 -03:00