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

DISPOSICIÓN Nº 1465

BUENOS AIRES, 23 FEB 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-012255-10-9 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones WUNDER PHARM S.R.L. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

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

DISPOSICIÓN Nº 1465

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

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

DISPOSICIÓN Nº 1465

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial DIKLOPHAR y nombre/s genérico/s DICLOFENAC SODICO +PRIDINOL MESILATO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por WUNDER PHARM S.R.L., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

DISPOSICIÓN Nº 1465

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al

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

DISPOSICIÓN Nº 1465

Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-012255-10-9

DISPOSICIÓN Nº: 1465

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 1465

Nombre comercial: DIKLOPHAR.

Nombre/s genérico/s: DICLOFENAC SODICO + PRIDINOL MESILATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: GALICIA 2652, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES, ARGENTINA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: DIKLOPHAR.

Clasificación ATC: M01BX.

Indicación/es autorizada/s: EN LA TERAPIA BREVE DE PROCESOS INFLAMATORIOS DOLOROSOS AGUDOS Y CONTRACTURALES DE ORIGEN DIVERSO CON PARTICIPACION OSTEO MUSCULAR DE LEVES A MODERADOS Y MUY FUERTES AFECCIONES REUMATICAS ARTICULARES Y EXTRAARTICULARES.

FIBROSITIS, MIALGIAS, LUMBALGIAS, CIATALGIAS, TORTICOLIS, TRAUMATISMO Y ESGUINCE.

Concentración/es: 50.00 MG de DICLOFENAC SODICO, 4.00 MG de PRIDINOL MESILATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DICLOFENAC SODICO 50.00 MG, PRIDINOL MESILATO 4.00 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.90 MG, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.04 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.09 MG, SILICE COLOIDAL 0.58 MG, PRIMOJEL 8.70 MG, POVIDONA K 30 11.60 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101 58.00 MG, OPADRY YS I-7003 8.90 MG, OXIDO DE HIERRO NEGRO 0.01 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 C.S.P. 290.00 MG, ALMIDON DE MAIZ 58.00 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC

Presentación: POR 10, 20, 30, 40, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS. SIENDO LOS TRES ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: POR 10, 20, 30, 40, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS. SIENDO LOS TRES ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

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

1465

Forma de conservación: TEMPERATURA DESDE 15 ºC. HASTA 30 ºC, PRESERVAR DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº: 1465

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 1465

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-012255-10-9

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 1465, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por WUNDER PHARM S.R.L., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: DIKLOPHAR.

Nombre/s genérico/s: DICLOFENAC SODICO + PRIDINOL MESILATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: GALICIA 2652, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES, ARGENTINA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: DIKLOPHAR.

Clasificación ATC: M01BX.

Indicación/es autorizada/s: EN LA TERAPIA BREVE DE PROCESOS INFLAMATORIOS DOLOROSOS AGUDOS Y CONTRACTURALES DE ORIGEN DIVERSO CON PARTICIPACION OSTEO MUSCULAR DE LEVES A MODERADOS Y MUY FUERTES AFECCIONES REUMATICAS ARTICULARES Y EXTRAARTICULARES. FIBROSITIS, MIALGIAS, LUMBALGIAS, CIATALGIAS, TORTICOLIS, TRAUMATISMO Y ESGUINCE.

Concentración/es: 50.00 MG de DICLOFENAC SODICO, 4.00 MG de PRIDINOL MESILATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DICLOFENAC SODICO 50.00 MG, PRIDINOL MESILATO 4.00 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.90 MG, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.04 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.09 MG, SILICE COLOIDAL 0.58 MG, PRIMOJEL 8.70 MG, POVIDONA K 30 11.60 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101 58.00 MG, OPADRY YS I-7003 8.90 MG, OXIDO DE HIERRO NEGRO 0.01 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 C.S.P. 290.00 MG, ALMIDON DE MAIZ 58.00 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC

Presentación: POR 10, 20, 30, 40, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS. SIENDO LOS TRES ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

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

Contenido por unidad de venta: POR 10, 20, 30, 40, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS. SIENDO LOS TRES ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA DESDE 15 ºC. HASTA 30 ºC, PRESERVAR DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a WUNDER PHARM S.R.L. el Certificado Nº 56110, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 23 FEB 2011 de _____ , siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 1465

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

A.N.M.A.T. FOLIO 29 MESA DE ENTRADAS

8- PROYECTO DE PROSPECTO
DIKLOPHAR
DICLOFENAC SÓDICO 50mg
PRIDINOL MESILATO 4mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Industria Argentina — Venta bajo receta

Contenido: envases conteniendo Comprimidos Recubiertos de 50mg/4mg c/u.

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS:

Fórmula cualicuantitativa:

Cada Comprimido Recubierto de 50 mg/4 mg contiene:

Núcleo		
Diclofenac Sódico	50,00	mg
Pridinol Mesilato	4,00	mg
Primojel	8,70	mg
Almidón de maiz	58,00	mg
Estearato de magnesio	2,90	mg
Celulosa microcristalina PH 101	58,00	mg
Povidona K 30	11,60	mg
Sílice Coloidal	0,58	mg
Celulosa microcristalina PH 102 c.s.p.	290,00	mg
Cobertura		
Opadry YS1 7003	8.90	mg
Oxido de hierro negro	0,01	mg
Oxido de hierro rojo	0,04	mg
Oxido de hierro amarillo	0,09	mg

Acción terapéutica: Analgésico, antiinflamatorio, miorrelajante. Código ATC: M01BX - Nombre Genérico Diclofenac Sódico en combinación con Pridinol Mesilato.

Indicaciones: en la terapia breve de procesos inflamatorios dolorosos agudos y contracturales de origen diverso con participación osteo-muscular de leves a moderados y muy fuertes. Afecciones reumáticas articulares y extrarticulares. Fibrositis. Mialgias. Lumbalgias. Ciatalgias. Torticolis. Traumatismos. Esguinces.

Características Farmacológicas/Propiedades: Diclofenac Sódico: es un antiinflamatorio no esteroide (AINE) derivado del ácido fenilacético con intensa acción antiinflamatoria y analgésica. El mecanismo de su acción farmacológica resulta en parte de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y de su liberación durante el proceso inflamatorio; en este sentido, el Diclofenac Sódico inhibe ambas isoenzimas ciclooxigenasas conocidas actualmente (COX1 y COX2). Se ha informado que el Diclofenac Sódico en altas concentraciones inhibe la formación de metabolitos del ácido araquidónico, incluyendo leucotrienos y de ácido 5-hidroxieicosatetraenoico (5-HETE), además puede inhibir la migración de leucocitos, incluyendo leucocitos polimorfonucleares, hacia el sitio de la inflamación e inhibe la agregación de plaquetas inducida por ADP y colágeno. El Diclofenac Sódico impide la liberación de enzimas lisosomales a partir de leucocitos polimorfonucleares e inhibe la producción de superóxido y la quimiotaxis leucocitaria. Su efecto analgésico se relaciona con la disminución de los mediadores de la vía nociceptiva, bloqueando la generación de impulsos a nivel periférico. Asimismo se postula una acción central, de mecanismo no opioide, a nivel hipotalámico. Además posee un efecto antipirético vinculado con la disminución de la actividad de las prostaglandinas a nivel hipotalámico, en el centro termorregulador, favoreciendo la pérdida de calor.

Pridinol Mesilato: es un miorrelajante de acción central indicado en el tratamiento sintomático del espasmo y la contractura muscular. Ejerce un efecto inhibitorio selectivo a nivel del sistema nervioso central y, consecuentemente, sobre los segmentos espinales y sus correspondientes arcos reflejos. Se ha descripto cierta acción de tipo antimuscarínica.

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

Farmacocinética: Diclofenac Sódico: Luego de la administración oral, la absorción gastrointestinal del Diclofenac Sódico es completa y rápida. Las concentraciones plasmáticas máximas son alcanzadas alrededor de 1,25 horas después de su ingestión. La unión del Diclofenac Sódico a las proteínas plasmáticas es de más del 99% y su volumen de distribución es de 0,12-0,17 l/kg. Dos horas después de alcanzar la concentración plasmática máxima, la concentración en el líquido sinovial supera a la plasmática, manteniéndose esta relación hasta 12 horas después de su administración. En el líquido sinovial el tiempo medio de eliminación es 3 a 6 horas. El clearance sistémico total del Diclofenac Sódico en plasma asciende a 263 ± 56 ml/min. El tiempo medio de eliminación es de 1-2 horas. Diclofenac Sódico es metabolizado en el *hígado y excretado por vía biliar y renal, principalmente como metabolitos en forma* de glucuronatos o sulfatos. Solamente un 1% de la dosis eliminada por la orina corresponde a Diclofenac Sódico libre; los conjugados representan un 5-10% de la dosis recuperada en orina. Menos del 5 % de la dosis se elimina por la bilis. El metabolito principal en humanos es el 4-hidroxidiclofenac, y constituye aproximadamente el 40% de la dosis total excretada. Otros tres metabolitos del Diclofenac Sódico (3,-hidroxi, 5,-hidroxi, 4,-5-dihidroxidiclofenac) representan alrededor del 10-20% de la dosis eliminada en orina. La eliminación del Diclofenac Sódico y de sus metabolitos es rápida: alrededor del 40% de la dosis administrada se elimina durante las primeras 12 horas posteriores a la administración. Los parámetros farmacocinéticos del Diclofenac Sódico se mantienen constantes después de la administración repetida en pacientes sanos, pero en pacientes con insuficiencia renal el fármaco y/o sus metabolitos pueden presentar acumulación (aunque sin significación clínica). Los pacientes con alteración de la función hepática (hepatitis crónica, cirrosis sin descompensación portal) presentan cinética y *metabolización del fármaco similares a las de los sujetos sanos.*
Pridinol Mesilato: Estudios realizados en animales, han mostrado las siguientes características: Administrado por vía oral de 14C-Pridinol Mesilato a ratones, 94% de la radioactividad está fuera del tracto digestivo a las 12 horas. La radioactividad máxima en plasma se detecta dentro de 1 hora. 30% a 40% de la dosis se encuentra en la bilis y los tejidos, especialmente hígado y riñones. La radioactividad es eliminada en un 80% a las 24 horas y en un 96% en 4 días; 56% de la misma mediante excreción urinaria. Ese comportamiento indica que el Pridinol Mesilato es rápidamente tomado por los tejidos luego de la administración. Eso es objetivamente demostrado al analizar la radioactividad luego de aplicar 14C-Pridinol Mesilato y comprobar que, a los 30 minutos, su concentración es mayor en tejidos que en plasma. A pesar de que Pridinol Mesilato es utilizado terapéuticamente desde hace más de 20 años, no se cuenta con estudios farmacocinéticos en humanos.

Posología - Modo de administración: Según prescripción medica, la dosis diaria deberá individualizarse según el cuadro clínico del paciente; como posología media de orientación se aconseja:
Adultos: *Dosis habitual:* 1 comprimido recubierto (Diclofenac Sódico 50 mg/Pridinol Mesilato 4 mg) cada 12 horas. *Dosis máxima:* 3 comprimidos recubiertos (Diclofenac Sódico 150 mg/Pridinol Mesilato 12 mg) por día, repartidos en 3 tomas con un intervalo de 8 horas entre cada una de ellas. *Los comprimidos recubiertos preferiblemente con el estomago lleno*, los comprimidos recubiertos deben ser ingeridos con 1 vaso completo de agua o de otra bebida no alcohólica. La duración del tratamiento se determinará según criterio médico de acuerdo al tipo y a la evolución de la afección. En pacientes con peso menor a los 60 kg, o en los que la severidad del cuadro, la medicación concomitante u otras patologías lo hagan necesario, la dosis diaria máxima total debe reducirse. La experiencia con otros AINE ha mostrado que al iniciar la terapéutica con dosis máximas, en pacientes con riesgo aumentado debido a enfermedad renal o hepática, bajo peso corporal (< de 60 kg), edad avanzada, predisposición a úlcera péptica o sensibilidad conocida a los efectos de los AINE, es probable que se incremente la frecuencia de reacciones adversas, por lo cual se lo desaconseja.

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la formulación. Embarazo. Lactancia. Pacientes con antecedentes de crisis asmáticas, urticaria u otras reacciones alérgicas con la administración de aspirina u otros AINE. Úlcera gastroduodenal. Insuficiencia hepática o renal severa. Debido a posibles efectos anticolinérgicos,

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

DR. [illegible]
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 13216

A.N.M.A.T. FOLIO 31 ENTRADAS

no se recomienda su administración en casos de: glaucoma de ángulo estrecho, trastornos urodinámicos con residuo miccional, oclusión mecánica del tracto gastrointestinal, taquiarritmias, megacolon y edema agudo de pulmón.

Interacciones: Diclofenac Sódico interactuando con: **Aspirina**: Administración concomitante desaconsejada debido al efecto aditivo de nefropatía e irritación gástrica de la aspirina. Asimismo no se puede descartar la posibilidad de una disminución de los efectos farmacológicos, interacción documentada para otros AINE, en relación con su desplazamiento de la unión proteica y aumento de su metabolización. **Anticoagulantes**: Si bien los estudios no han mostrado interacción significativa con anticoagulantes del tipo de la warfarina, se recomienda precaución, ya que tal interacción ha sido comprobada con otros AINE. Debido a que las prostaglandinas desempeñan un rol importante en la hemostasia y los AINE a su vez afectan la función plaquetaria, el tratamiento anticoagulante oral concomitante con todos los AINE, *incluido Diclofenac Sódico, requiere una estricta vigilancia de los pacientes para evaluar* la necesidad de ajustar la dosis de los anticoagulantes. **Digoxina, Metotrexato, Ciclosporina**: Diclofenac Sódico, al igual que otros AINE, puede afectar las prostaglandinas renales e incrementar las reacciones adversas de ciertos fármacos. La administración de Diclofenac Sódico o el aumento de la dosis administrada puede incrementar las concentraciones séricas de digoxina y metotrexato y aumentar los efectos adversos renales de ciclosporina, particularmente si la función renal está alterada. En el caso de la digoxina, puede ser necesario controlar los niveles séricos. **Litio**: *El Diclofenac Sódico puede disminuir la depuración renal de litio* y elevar los niveles plasmáticos del mismo, con el consiguiente riesgo aumentado de efectos adversos. **Hipoglucemiantes Orales**: El Diclofenac Sódico no altera el metabolismo de la glucosa en sujetos normales ni altera los efectos de agentes hipoglucemiantes orales. No obstante, sin relación de causalidad establecida, se han reportado en la etapa poscomercialización, casos aislados en los cuales hubo tanto aumento como disminución del efecto de la insulina y de *hipoglucemiantes orales durante el tratamiento concomitante*. ***Diuréticos:*** *El Diclofenac Sódico*, así como otros AINE, puede reducir su acción natriurética prostaglandino-dependiente e inhibir el aumento de la actividad plasmática de renina luego de su administración, pudiendo asociarse con incremento de los niveles séricos de potasio, esto último en forma más acentuada con diuréticos ahorradores de potasio. **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 (ABC) de Diclofenac Sódico.
En pacientes bajo tratamiento crónico con fenobarbital, se han reportado reacciones adversas por barbitúricos, luego del inicio del tratamiento con Diclofenac Sódico. **Unión a Proteínas**: Estudios in vitro no revelan interferencia significativa del Diclofenac Sódico con diversos fármacos, entre ellos, ácido salicílico, tolbutamida, prednisolona o warfarina; benzilpenicilina, ampicilina, oxacilina, clortetraciclina, doxiciclina, cefalotina, eritromicina y sulfametoxazol.
Pridinol Mesilato interactuando con: ***Amantadina, quinidina, antidepresivos tricíclicos o neurolépticos***: Los posibles efectos anticolinérgicos pueden hacerse evidentes o intensificarse por la administración concomitante. **Alcohol, psicotrópicos**: Pueden producirse efectos aditivos.

Interacciones con Pruebas de Laboratorio
Efectos sobre la coagulación sanguínea: Todo fármaco inhibidor de la prostaglandinsintetasa puede interferir con la función plaquetaria en cierto grado. Las modificaciones descriptas en algunas de las pruebas de la coagulación en asociación con el uso de los principios activos parecen carecer de importancia clínica; no obstante se recomienda una cuidadosa observación a fin de detectar eventuales alteraciones significativas

Advertencias: El profesional debe evaluar cuidadosamente los riesgos potenciales y los beneficios del uso de Diclofenac Sódico/Pridinol Mesilato oral. Los pacientes deben ser instruidos con respecto a la aparición de signos relacionados con efectos adversos, y deben ser controlados más celosamente que si se usaran otros analgésicos antiinflamatorios no esteroides. Si durante el tratamiento aparecen síntomas sugiriendo daño hepático (náuseas, vómitos, fatiga, prurito, coloración amarillenta de piel y mucosas), debe suspenderse de inmediato la terapia y

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

Dr. PABLO A. BELLO
DIRECTOR TECNICO

A.N.M.A.T. FOLIO 32 FIRMA Y ACLARACIÓN

efectuarse una evaluación de la función del hígado. Efectos gastrointestinales asociados a tratamiento con AINE: Se recomienda una estrecha vigilancia médica de los pacientes con antecedentes de úlcera péptica y hemorragia gastrointestinal. Se aconseja tener precaución en pacientes tratados crónicamente con Diclofenac Sódico, por la posibilidad de generarse enfermedad úlcero-péptica y hemorragias digestivas y perforaciones, aún en ausencia de síntomas característicos previos del tracto digestivo superior. Los gerontes o pacientes debilitados, parecen tolerar menos las úlceras o hemorragias que otros individuos y la mayoría de los eventos adversos gastrointestinales de extrema gravedad se producen en esta población etaria. Efectos hepáticos: Pueden presentarse alteraciones en una o más pruebas hepáticas. Estas *anormalidades de laboratorio pueden progresar, permanecer sin cambios o ser* transitorias. Para el monitoreo de la lesión hepática, se recomienda el seguimiento de la transaminasa glutámico pirúvica (TGP). Se observaron elevaciones de transaminasas con mayor frecuencia en pacientes artrósicos que en aquellos con artritis reumatoidea. Además de las elevaciones enzimáticas, reportadas en ensayos clínicos a los sistemas de farmacovigilancia, se han comunicado raros casos de reacciones hepáticas más severas, incluyendo compromiso hepatocelular con y sin ictericia. En base a la experiencia clínica, se debería controlar las transaminasas dentro de la cuarta a octava semana, luego de haber iniciado un tratamiento con Diclofenac Sódico. Como ocurre con otros AINE, si las pruebas hepáticas anormales persisten o empeoran, aparecieran signos clínicos y/o síntomas relacionados con enfermedad hepática (p.ej. náuseas, vómitos, fatiga, prurito, ictericia, rash, eosinofilia), el tratamiento debe ser precautoriamente discontinuado. Reacciones anafilactoides: Como ocurre con otros AINE las reacciones anafilactoides, pueden ocurrir en pacientes sin exposición anterior a los componentes *del producto. La alergia típica ocurre en pacientes asmáticos, quienes experimentan rinitis con o* sin pólipos nasales o quienes manifiestan broncoespasmo severo, luego de la ingesta de aspirina u otro AINE. Se han reportado reacciones extremadamente graves en tales pacientes. Enfermedad renal avanzada: En casos de enfermedad renal avanzada, todo tratamiento con AINE debe solamente iniciarse bajo estricto control de la función renal. Embarazo: Particularmente en la última etapa del embarazo, se recomienda evitar la administración de AINE, debido al riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso.

Precauciones: Generales: no debe ser usado concomitantemente con otros productos que contengan similares principios activos u otros AINE. Previamente a su administración deben adoptarse medidas de precaución adecuadas, teniendo en cuenta si el paciente ha presentado reacciones de hipersensibilidad. Retención hidrosalina y edemas: Diverso grado de retención hidrosalina incluso con edemas se ha observado en asociación con el uso de AINE, incluido el Diclofenac Sódico, por lo que se recomienda precaución, especialmente en pacientes con antecedentes de descompensación cardíaca, hipertensión u otra patología que predisponga a retención hidrosalina. Efectos renales: Los pacientes con mayor riesgo de presentar efectos adversos son aquellos con alteración previa de la función renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, aquellos bajo tratamiento diurético y los ancianos en general. En pacientes tratados con Diclofenac Sódico raramente se han reportado casos aislados de nefritis intersticial y *necrosis papilar. Una forma secundaria de compromiso renal, asociada con el uso de AINE se* observa en pacientes con alteraciones tales como: reducción en el flujo plasmático renal o volumen sanguíneo, donde las prostaglandinas renales tienen un rol de soporte en el mantenimiento de la perfusión renal. En esos pacientes, la administración de un AINE resulta en un descenso dependiente de la dosis en la síntesis de prostaglandinas y secundariamente en una reducción del flujo plasmático renal, el cual puede precipitar una insuficiencia renal, cuya recuperación puede requerir la discontinuación del tratamiento. Se han reportado casos aislados de insuficiencia renal significativa en pacientes que recibieron Diclofenac Sódico durante la etapa poscomercialización, pero no se la observó en más de 4000 pacientes en ensayos clínicos internacionales, durante los cuales los valores séricos de creatinina fueron rigurosamente vigilados. Hubo solamente 11 pacientes (0,3 %) en los cuales los valores séricos de creatinina y urea fueron mayores a 2 mg/dl y 40 mg/dl, respectivamente, mientras se les administraba Diclofenac Sódico. Debido a que los metabolitos del Diclofenac Sódico se eliminan *primariamente por vía urinaria, es aconsejable vigilar estrictamente y eventualmente ajustar la* dosis, a los pacientes bajo tratamiento con este fármaco, especialmente a los que presentan alteración significativa de la función renal. Porfiria: Debería evitarse el uso de Diclofenac Sódico

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

Dr. PABLO A. BELLO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 13116

A.N.M.A.T. FOLIO 33 ENTRADAS

en pacientes con porfiria hepática, dado que, al igual que con otros AINE, existe la posibilidad de desencadenar crisis de esta patología, presumiblemente a través de la inducción de la síntesis del precursor porfirínico, ácido delta aminolevulínico. Meningitis aséptica: Como con otros AINE se ha observado en muy raras ocasiones meningitis aséptica con fiebre y coma en pacientes tratados con Diclofenac Sódico. Si bien lo más probable es que esto ocurra en pacientes con lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades del tejido conectivo, siempre que se *presenten signos o síntomas de meningitis en un paciente en tratamiento con Diclofenac Sódico*, deberá considerarse la posibilidad de que ésta se relacione con la administración del fármaco. Asma preexistente: Aproximadamente 10% de los pacientes con asma pueden padecer crisis asmáticas desencadenadas por la aspirina (asma aspirinosensible). El uso de aspirina en pacientes con asma aspirinosensible, se ha asociado con episodios de broncoespasmo, algunos incluso de extrema gravedad. Dado que en pacientes aspirinosensibles se han reportado reacciones cruzadas con otros AINE, incluso broncoespasmo, el Diclofenac Sódico no debe administrarse a pacientes con esta sensibilidad a la aspirina y debe utilizarse con precaución en todos los pacientes con asma preexistente. Otras precauciones: La actividad farmacológica del Diclofenac Sódico puede disminuir tanto la fiebre como la inflamación y por lo tanto reducir su utilidad como signos diagnósticos de determinadas patologías. Se han reportado visión borrosa y disminuida, escotomas y/o alteración en la visión de los colores. Si un paciente desarrolla dichas alteraciones, mientras recibe Diclofenac Sódico, se debe discontinuar el fármaco y someter al paciente a exámenes oftalmológicos. En pacientes tratados con AINE, especialmente durante tratamientos prolongados, es aconsejable evaluar periódicamente los parámetros hematológicos a fin de detectar oportunamente la eventualidad de anemia u otras alteraciones asociadas a su uso.

Reacciones adversas: Las reacciones de hipersensibilidad con esta medicación pueden ser *similares a aquellas reportadas para la aspirina; rinosinusitis, asma o angioedema y urticaria*. La anafilaxia ocurre raramente con este agente. De manera general han sido reportados algunos efectos de sensibilidad para los agentes antiinflamatorios no esteroideos como rash de la piel u otras manifestaciones cutáneas; fiebre, escalofríos, hepatotoxicidad, toxicidad renal (incluyendo insuficiencia renal), leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia, inflamación de las glándulas o de nódulos linfáticos y artralgias. Aquellas que requieren atención médica:
Incidencia frecuente: Retención de fluidos o edema. Incidencia poco frecuente: Angina pectoris, arritmia cardiaca, prurito, exantema, distensión abdominal, ulceración gastrointestinal incluyendo úlcera esofágica, gástrica, péptica, gastrointestinal múltiple, y perforación de lesiones sigmoideas preexistentes como divertículos o carcinoma manifestados por dolor severo, cólico o pirosis, heces negras o sanguinolentas, vómito con sangre o porráceo, náusea continua o severa, reflujo o indigestión. Zumbido de oídos. Incidencia rara: Epistaxis no explicada, exacerbación de falla cardiaca congestiva, aumento de presión arterial, convulsiones, amnesia, meningitis aséptica, *depresión, reacción psicótica, neuropatía periférica, dermatitis alérgica (bulosa o urticariforme)*, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Jhonson, exacerbación de colitis, sangrado gastrointestinal, sangrado ginecológico, hematuria, cistitis, polaquiuria, proteinuria, agranulocitosis, anemia, anemia aplásica, equimosis, anemia hemolítica, neutropenia, trombocitopenia con o sin púrpura, hepatitis o ictericia, reacción anafiláctica o anafilactoide, angioedema, reacción alérgica broncoespástica, edema laríngeo, ambliopía tóxica, cambios en la visión, escotomas, edema de labios y/o lengua, cambios o disminución auditiva, pancreatitis, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, oliguria o anuria, falla renal, problemas para respirar.
Aquellas que requieren atención sólo si son continuas o preocupantes: Incidencia frecuente: Cefalea leve a moderada, disconfort abdominal, estreñimiento, diarrea, indigestión, náusea. Incidencia poco frecuente: Mareos, flatulencia. Incidencia rara: Taquicardia, bochornos, aumento de sudoración, somnolencia, fasciculaciones, problemas para dormir, debilidad inusual, fotosensibilidad cutánea, gusto amargo, pérdida de apetito, vómitos, malestar general, irritación bucal, pérdida de peso no explicada.
En pacientes hipersencibles, pueden llegar a presentarse trastornos de carácter leve (epigastralgia, náuseas, diarrea, constipación, cefalea, mareos) que desaparecen espontáneamente o con la suspensión de la terapia. A las dosis terapéuticas el producto es generalmente bien tolerado. Se han descripto las siguientes reacciones adversas:

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

Dr. PABLO A. BELLO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 13216

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

Dr. PABLO A. BELLO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 13216

Diclofenac Sódico: Ocasionales: Incidencia 1-10 % **Generales:** dolor abdominal, cefalea, retención hidrosalina, distensión abdominal. **Gastrointestinales:** diarrea, dispepsia, náusea, constipación, flatulencia, alteración de pruebas hepáticas. En < 3% úlcera péptica con o sin perforación y/o sangrado. **Sistema Nervioso:** vértigo. **Piel:** rash, prurito. **Sentidos:** innitus. **Raras:** Incidencia < 1% **Generales:** malestar general, edema de labios y lengua, fotosensibilidad, reacciones anafilactoides, casos aislados de anafilaxia y edema laríngeo. **Cardiovasculares:** hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva. **Gastrointestinales:** vómitos, ictericia, melena, estomatitis, sequedad de mucosas, hepatitis, pancreatitis. Aisladamente, lesiones esofágicas, necrosis hepática, cirrosis, síndrome hepatorrenal, colitis. ***Hematológicas:*** *disminución de la hemoglobina, leucopenia, trombocitopenia, púrpura.* Aisladamente, eosinofilia, anemia, neutropenia, agranulocitosis, pancitopenia. **Sistema Nervioso:** insomnio/somnolencia, depresión, ansiedad, diplopia, 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 Mesilato: A las dosis recomendadas, Pridinol Mesilato es bien tolerado. Si bien no ocurre habitualmente con las dosis recomendadas, es posible que ciertos pacientes susceptibles presenten efectos secundarios, por lo general leves, de tipo anticolinérgico, como por ejemplo: disminución de la sudoración, enrojecimiento cutáneo, trastornos de la acomodación, aumento de la presión intraocular, sequedad de mucosas, taquicardia, dificultad miccional, excitación *psicomotriz y/o alucinaciones (predominantemente con sobredosis).*

Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad: Estudios a largo plazo de carcinogenicidad en ratas a las que se administró Diclofenac Sódico a más de 2 mg/kg/día han revelado que no se incrementa significativamente la incidencia de tumores. Hubo un pequeño incremento en la presencia de fibroadenoma mamario en ratas con dosis de 0,5 mg/kg/día, pero el incremento no fue significativo para este tipo de tumor. Un estudio de 2 años de carcinogenicidad realizado en ratones empleando Diclofenac Sódico a dosis por encima de 0,3 mg/kg/día en machos y 1 mg/kg/día en hembras, no reveló ningún potencial oncogénico. El Diclofenac Sódico no mostró actividad mutagénica en distintas pruebas in vitro e in vivo, incluyendo estudios cromosómicos y de anormalidad nuclear; administrado a ratas machos y hembras a una dosis de 4 mg/kg/día no afectó la fertilidad.

Embarazo, efectos teratogénicos: Los estudios de reproducción que han sido realizados en ratones a los que se les administró Diclofenac Sódico (más de 20 mg/kg/día y en ratas y conejos (más de 10 mg/kg/día para ratas y 80 mg para conejos) no han revelado evidencia de teratogenicidad, toxicidad materna ni fetal. En ratas, la toxicidad no fue asociada con distocia, gestación prolongada, peso o crecimiento fetal reducido o sobrevida fetal reducida. El Diclofenac Sódico demostró atravesar la barrera placentaria en ratones y ratas. No existen sin embargo, *estudios adecuados en mujeres embarazadas. Los estudios en reproducción animal no siempre* son predictivos de la respuesta humana, por lo tanto este fármaco no debería utilizarse durante el embarazo, a menos que los beneficios para la madre justifiquen el potencial riesgo para el feto. Un riesgo para el feto lo constituye la posibilidad de cierre prematuro del conducto arterioso asociado al uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, por lo que Diclofenac Sódico debe ser evitado en la última etapa del embarazo.

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

Lactancia: Debido a las reacciones adversas potencialmente serias que el Diclofenac Sódico *puede ocasionar en los lactantes, se deberá discontinuar la lactancia o la administración* del fármaco, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre. El Diclofenac se distribuye bien en la leche materna y en un estudio a largo plazo usando 150 mg por día, produjo

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

Dr. PABLO A. BELLO
DIRECTOR TECNICO
M.N.: 13216

A.N.M.A.T. FOLIO 36 MESA DE ENTRADAS

consumiendo un litro por día podrá tener una ingesta de aproximadamente 0,03 mg por kg por día.

Uso pediátrico: no hay información disponible de los efectos de esta medicación en relación a la edad. Su seguridad y eficacia y la dosis apropiada no han sido bien establecidas.

Uso en geriatría: el incremento de riesgo de problemas gastrointestinales y toxicidad durante la terapia no ha sido establecido. Sin embargo ulceraciones y/o sangrado digestivo pueden ser una rápida y seria consecuencia del tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, asimismo, los pacientes ancianos están frecuentemente relacionados a problemas de insuficiencia renal o de toxicidad hepática, por lo que se recomienda una reducción de la dosis para prevenir la acumulación de este medicamento.

Adevertencia para los pacientes: Si Ud. padece alguna enfermedad cardiaca o presenta factores de riesgo cardiovasculares como por ejemplo Hipertensión Arterial, Diabetes, Hiperlipidemia (Colesterol y Triglicéridos elevados), Obesidad, Tabaquismo, etc. deberá ingerir la dosis indicada por no mas de 5 días para el dolor o 3 días para la fiebre.

Sobredosificación: No se han reportado hasta el presente casos de sobredosis, con la asociación Diclofenac Sódico - Pridinol Mesilato. Puede ser conveniente la ingesta de antiácidos para aliviar los efectos gastrointestinales. Instituir tratamiento sintomático y de soporte cuando sea necesario. La hemodiálisis podría ser necesaria para tratar cualquier falla renal ya que el Diclofenac es dializable. Si se trata de severa hipotensión de origen plasmático, usar expansores del plasma. Para la hipoprotrombinemia usar vitamina K y para la prevención o reversión temprana de la insuficiencia renal usar dopamina y dobutamina endovenosa como agente simpaticomimético. Tratamiento orientativo inicial de la sobredosificación: En caso de sobredosis se recomienda la realización inmediata de vaciamiento gástrico a través de lavados o inducción del vómito. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, TE: (01) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas TE: (01) 4654-6648/4658/7777

Presentaciones:
Envases conteniendo 10, 20, 30 y 40 Comprimidos Recubiertos de 50mg/4mg c/u.
PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES:
Envases conteniendo 100, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos de 50mg/4mg c/u.

Condiciones de Conservación y Almacenamiento: Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30°C. Preservar de la luz y de la humedad.

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica
Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud – Certificado N°:

Director Técnico BELLO, Pablo - Farmacéutico

LABORATORIO WUNDER PHARM S.R.L.
Av. Remedios 5322/32 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Argentina
TE.: 4635-6078/2891
www.wunderpharm.com info@wunderpharm.com
NOTA: Este texto se repite en los envases que contienen 10, 20, 30 y 40 comprimidos recubiertos de 50mg/4mg respectivamente.
En cuanto a los envases con 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de 50mg/4mg, se diferenciarán en que no llevarán precio y ostentarán la leyenda "PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES"

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

1465

9- PROYECTO DE ROTULO
DIKLOPHAR
DICLOFENAC SÓDICO 50mg
PRIDINOL MESILATO 4mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Industria Argentina — Venta bajo receta
Contenido: envases conteniendo Comprimidos Recubiertos de 50mg/4mg c/u.
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS:
Fórmula cualicuantitativa:
Cada Comprimido Recubierto de 50 mg/4 mg contiene:

Núcleo		
Diclofenac Sódico	50,00	mg
Pridinol Mesilato	4,00	mg
Primojel	8,70	mg
Almidón de maiz	58,00	mg
Estearato de magnesio	2,90	mg
Celulosa microcristalina PH 101	58,00	mg
Povidona K 30	11,60	mg
Sílice Coloidal	0,58	mg
Celulosa microcristalina PH 102 c.s.p.	290,00	mg
Cobertura		
Opadry YS1 7003	8.90	mg
Oxido de hierro negro	0,01	mg
Oxido de hierro rojo	0,04	mg
Oxido de hierro amarillo	0,09	mg

Acción terapéutica: Analgésico, antiinflamatorio, miorrelajante. Código ATC: M01BX - Nombre Genérico Diclofenac Sódico en combinación con Pridinol Mesilato.
Indicaciones: ver prospecto adjunto.
Posología: según prescripción médica.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°.....
Partida N°.....
Serie N°.....
Fecha de vencimiento.....
Condiciones de conservación: Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30°C. Preservar de la luz y la humedad.

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica
Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud – Certificado N°:

Director Técnico BELLO, Pablo - Farmacéutico

LABORATORIO WUNDER PHARM S.R.L.
Av. Remedios 5322/32 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Argentina
TE.: 4635-6078/2891
www.wunderpharm.com info@wunderpharm.com
NOTA: Este texto se repite en los envases que contienen 10, 20, 30 y 40 comprimidos recubiertos de 50mg/4mg respectivamente.
En cuanto a los envases con 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de 50mg/4mg, se diferenciarán en que no llevarán precio y ostentarán la leyenda "PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES"

Miriam Patricia Juárez
Apoderada