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

DISPOSICIÓN Nº 1639

BUENOS AIRES, 20 MAR 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-012743-11-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada DOLVAN FLEX / DICLOFENAC SODICO – PRIDINOL MESILATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DICLOFENAC SODICO 50 mg – PRIDINOL 4 mg, aprobada por Certificado Nº 48.569.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 221 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada DOLVAN FLEX / DICLOFENAC SODICO – PRIDINOL MESILATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DICLOFENAC SODICO 50 mg – PRIDINOL 4 mg, aprobada por Certificado Nº 48.569 y Disposición Nº 1683/00, propiedad de la firma GADOR S.A., cuyos textos constan de fojas 53 a 83.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 1683/00 los prospectos autorizados por las fojas 53 a 62, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

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

DISPOSICIÓN Nº 1639

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 48.569 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-012743-11-6

DISPOSICION Nº 1639

js

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

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....1..6..3..9..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 48.569 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GADOR S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: DOLVAN FLEX / DICLOFENAC SODICO – PRIDINOL MESILATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DICLOFENAC SODICO 50 mg – PRIDINOL 4 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 1683/00.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-006575-99-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 4577/06.-	Prospectos de fs. 53 a 83, corresponde desglosar de fs. 53 a 62.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GADOR S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 48.569 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....20 MAR 2012,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-012743-11-6

DISPOSICIÓN Nº

js 1639

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

N° 639

A.N.M.A.T. FOLIO 53 MESA DE ENTRADAS

DOLVAN® FLEX

DICLOFENAC SODICO 50 mg
PRIDINOL MESILATO 4 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta | Industria Argentina

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto contiene:

Diclofenac sódico .	50 mg
Pridinol mesilato	4 mg
Excipientes:	
Almidón de maíz	36,00 mg
Lactosa monohidrato	92,00 mg
Povidona	7,845 mg
Celulosa microcristalina	50,00 mg
Croscaramelosa sódica	7,500 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,500 mg
Estearato de magnesio	2,500 mg
Copolímero de ácido metacrílico y etilacrilato	10,350 mg
Propilenglicol	1,035 mg
FD&C Azul N° 1 Laca alumínica	0,004 mg
FD&C Amarillo N°5 Laca alumínica	0,015 mg
Dióxido de titanio	0,491 mg
Talco	2,760 mg

ACCION TERAPEUTICA

Analgésico-antiinflamatorio. Miorrelajante.

INDICACIONES

DOLVAN® FLEX está indicado en procesos inflamatorios dolorosos acompañados por contractura muscular. Procesos reumáticos articulares. Mialgias. Lumbalgias. Ciatalgias. Fibromialgias. Cervicobraquialgias. Tortícolis. Traumatismos. Esguinces.

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

A.N.M.A.T. FOLIO 54 MESA DE ENTRADAS

ACCION FARMACOLOGICA

El *diclofenac* es una droga analgésica/antiinflamatoria no esteroide (AINE) que actúa a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Reduce dolores provocados por inflamación, edema y fiebre. Inhibe la agregación de plaquetas inducida por ADP (ácido adenosinbifosfórico) y colageno.

El *pridinol*, anticolinérgico de acción central y periférica, es un relajante efectivo sobre el espasmo muscular. Puede ser utilizado en la contractura muscular, sea esta de origen central o periférico.

FARMACOCINETICA

El *diclofenac* se absorbe bien a partir del tracto gastrointestinal; sin embargo, debido al efecto de primer paso metabólico, sólo el 50% de la dosis absorbida se encuentra disponible en forma sistémica. Los niveles plasmáticos pico se alcanzan a las dos horas, con un rango de 1 a 4 horas. El área bajo la curva es proporcional a la dosis en el rango de 25 a 150 mg. Los niveles plasmáticos pico para una dosis de 50 mg es de 1,5 mg/ml aproximadamente. Luego de la administración oral repetida en dos tomas diarias no se produce acumulación de diclofenac en el plasma. Cuando se administra junto con los alimentos la absorción se retarda en 1 a 4,5 horas y los niveles plasmáticos pico se reducen en un 40%. Sin embargo, el grado de absorción no se afecta significativamente. Más del 99% del diclofenac se une reversiblemente a la albúmina plasmática. Al igual que otros AINEs el diclofenac difunde hacia el espacio articular cuando los niveles plasmáticos son mayores a los niveles en el líquido sinovial. Dos horas después de alcanzar la concentración plasmática máxima, la concentración de la sustancia activa en el líquido sinovial es mayor que en el plasma y sigue siendo más alta hasta 12 horas después de su administración. El diclofenac se elimina en un 65% a través de excreción urinaria y en un 35% biliar principalmente en

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 9957

A.N.M.A.T. FOLIO 55 MESA DE ENTRADAS

forma de metabolitos conjugados (glucurónido y sulfato). Menos del 1% de la sustancia activa se elimina por orina en forma inalterada. La vida media plasmática es de 1 a 2 horas. El diclofenac también se detecta en la leche materna. En los casos de función hepática limitada la cinética y el metabolismo se desarrollan de la misma manera.

El *pridinol* se absorbe en el tracto gastrointestinal alcanzando una concentración pico-plasmática una hora después de su administración. El 30-40% de la dosis se concentra en bilis y en otros tejidos, especialmente hígado y riñón. La eliminación se realiza por vía renal, en parte sin transformación y el resto como glucurono y sulfo-conjugado, en aproximadamente 24 horas.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Un comprimido dos a tres veces por día, preferentemente con las comidas. Podrá ajustarse de acuerdo a criterio médico.

CONTRAINDICACIONES

Antecedentes de alergia a alguno de los componentes del producto. Ulcera gastrointestinal activa. Obstrucción intestinal. Insuficiencia hepática y/o renal severa. Pacientes con antecedentes de asma, rinitis o urticaria desencadenados por ácido acetilsalicílico u otras drogas antiinflamatorias no esteroides. Durante embarazo, parto y lactancia. Niños. Hipertrofia prostática, retención urinaria. Glaucoma. Taquiarritmias graves.

ADVERTENCIAS

<u>*Efectos gastrointestinales:*</u> Puede presentarse toxicidad gastrointestinal grave como sangrado, ulceración y perforación con o sin síntomas de alarma en cualquier

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 9957

A.N.M.A.T. FOLIO 56 PASA DE ENTRADAS

momento de la terapia. El médico debe informar al paciente sobre signos y síntomas de toxicidad grave y qué conducta tomar en estos casos.

Efectos hepáticos: Pueden presentarse alteraciones de los tests de función hepática durante el tratamiento con diclofenac. Estas alteraciones pueden progresar, permanecer estables o ser transitorias con el tratamiento continuo. Se recomienda para el seguimiento el monitoreo periódico de la TGP. Excepcionalmente se han descripto reacciones hepáticas severas, incluyendo necrosis hepática, ictericia y hepatitis fulminante.

Reacciones anafilactoideas: Los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la aspirina pueden experimentar rinitis o episodios de broncoespasmo potencialmente fatales luego de la toma de la medicación.

Insuficiencia renal: El tratamiento con diclofenac puede precipitar insuficiencia renal aguda en pacientes con enfermedad renal previa.

Embarazo: En el último trimestre del embarazo, al igual que otros AINEs, el diclofenac puede producir cierre prematuro del conducto arterioso.

Advertencia para automovilistas o manejo de maquinarias: Por su efecto sobre la acomodación se recomienda precaución al conducir automóviles o manejar maquinarias.

PRECAUCIONES

Retención hidrosalina y edemas: Debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca, hipertensión u otras condiciones que favorezcan la retención hídrica como la ingesta de diuréticos, los ancianos o la depleción de volumen extracelular pre y post quirúrgicos.

Efectos hematológicos: Se ha visto en algunos casos la presencia de anemia, probablemente debida a retención hídrica, pérdidas gastrointestinales o a efectos sobre la eritropoyesis. Se recomienda en los pacientes con tratamiento prolongado con

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 9957

A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS - FOLIO 57

diclofenac la medición del hematocrito y la hemoglobina en forma periódica. Controlar cuidadosamente la agregación plaquetaria ya que el Diclofenac puede inhibirla.

Efectos renales: En pacientes tratados con AINEs se han descripto casos aislados de necrosis papilar y nefritis intersticial. Una segunda forma de toxicidad renal, generalmente asociada a AINEs, se observa en pacientes con condiciones que produzcan reducción del volumen sanguíneo o del flujo renal donde las prostaglandinas tienen un rol primordial en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes la administración de estas drogas puede producir falla renal aguda. La suspensión del tratamiento, en estos casos, produce la recuperación generalmente completa de la función renal a niveles pretratamiento.

Dado que los metabolitos del diclofenac son eliminados principalmente a través del riñón, los pacientes con insuficiencia renal deben ser vigilados en forma más estrecha que aquellos con función renal normal.

Porfiria: El uso de este producto debe evitarse en pacientes con porfiria hepática. Puede desencadenarse un ataque de porfiria aguda.

Meningitis aséptica: Los AINEs en general pueden desencadenar, en raras ocasiones, meningitis aséptica con fiebre y coma especialmente en pacientes con antecedentes y otras enfermedades de tejido conectivo.

Asma previo: El diclofenac no debe administrarse a pacientes con antecedentes de broncoespasmo desencadenado por aspirina. Debe tenerse en cuenta que hasta un 10% de los asmáticos pueden presentar asma sensible a la aspirina.

Otras precauciones: Se han reportado visión borrosa, disminución de la agudeza visual, alteración de la visión cromática y aparición de escotomas. Ante estos síntomas debe suspenderse el tratamiento y el paciente debe someterse a un examen oftalmológico.

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 9957

A.N.M.A.T. FOLIO 58 MESA DE ENTRADAS

Debido a sus propiedades farmacodinámicas el Diclofenac puede encubrir los sintomas de una infección.

Como con otros AINES pueden aumentar las enzimas hepáticas. Se deberá interrumpir el tratamiento en caso de signos de enfermedad hepática.

Interacciones de drogas

Aspirina: La administración simultánea de aspirina junto al diclofenac produce desplazamiento de este último de sus sitios de unión, produciéndose bajas concentraciones plasmáticas y descenso de los niveles plasmáticos pico.

Anticoagulante: Si bien los estudios no han demostrado interacción entre diclofenac y anticoagulantes orales del tipo de la warfarina, su administración concomitante debe realizarse con precaución debido a las interacciones descriptas para otras drogas antiinflamatorias no esteroideas. La terapia con diclofenac altera la función plaquetaria y el papel de las prostaglandinas en la hemostasia por lo cual la administración simultánea de esta droga y aspirina requiere un cuidadoso seguimiento del paciente.

Digoxina, metotrexato, ciclosporina: El tratamiento con diclofenac puede incrementar las concentraciones plasmáticas de digoxina y metrotexato y aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina.

Litio: En pacientes medicados con diclofenac y litio las concentraciones plasmáticas de este último pueden elevarse. En estos casos debe vigilarse, entonces, el desarrollo de la toxicidad por litio.

Hipoglucemiantes orales: Se ha demostrado que puede ser administrado junto a hipoglucemiantes orales sin afectar su efecto clínico. Igualmente se han detectado efectos hipoglucemiantes e hiperglucemiantes que requirieron ajustar las dosis de los antidiabéticos.

Diuréticos, antihipertensivos: El diclofenac puede disminuir la actividad de los diuréticos y de los antihipertensivos. La administración concomitante de diclofenac y

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENTACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 9957

A.N.M.A.T. FOLIO 59 MESA DE ENTRADAS

diuréticos ahorradores de potasio pueden elevar los niveles plasmáticos de este último ión.

Interacciones entre las drogas y pruebas de laboratorio: El diclofenac aumenta el tiempo de agregación plaquetaria pero no afecta el tiempo de sangrado, el tiempo de trombina, el fibrinógeno plasmático ni los niveles de factor V, VII y VIII. Se han observado cambios estadísticamente significativos del tiempo de protrombina y del tiempo parcial de tromboplastina en voluntarios sanos. Estos cambios probablemente no tengan significancia clínica.

Antiinflamatorios: la administración de corticosteroides u otros aumenta la frecuencia de eventos adversos.

Quinolonas: Probablemente con la coadministración con AINES, se han reportado convulsiones.

Anticolinérgicos: se potencia el efecto de éstos.

Carcinogénesis - Mutagénesis - Teratogénesis

En diversos estudios en animales no se han descripto este tipo de efectos.

Embarazo y lactancia: DOLVAN® FLEX no debe ser administrado durante el embarazo, especialmente en el último trimestre, debido al riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso. Tampoco debe administrarse durante la lactancia ante el riesgo potencial de efectos en el lactante.

Uso en pediatría: La seguridad y eficacia del producto no ha sido establecida.

REACCIONES ADVERSAS

Se han descripto los siguientes efectos adversos:

- *Gastrointestinales:* Diarrea, náuseas, vómitos, sequedad de boca, constipación, dolor epigástrico, dispepsia, anorexia, meteorismo, anormalidades en los tests de función hepática, úlcera péptica con o sin sangrado y/o perforación, gastritis erosiva. Hematemesis, melena o diarrea

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 9957

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 60

sanguinolenta. Necrosis hepática, ictericia, síndrome hepatorrenal. Estomatitis aftosa, estenosis intestinales membranosas, glositis, lesiones esofágicas.

- *Sistema nervioso:* Mareos y caídas, cefaleas, vértigo, hipotonía muscular, miastenia, trastornos de la acomodación visual, alucinaciones, acatisia, somnolencia, depresión, ansiedad, irritabilidad, meningitis aséptica, convulsiones, sensación de debilidad, inestabilidad de la marcha, trastornos de la sensibilidad y memoria, angustia, pesadillas, desorientación, calambres, desorientación, temblores y otras reacciones psicóticas.
- *Piel:* Rash, prurito, urticaria, exantema, angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, Síndrome de Lyell. Enrojecimiento y sequedad de la piel, alopecia, ampollas, eccemas. Eritema multiforme, fotosensibilización, púrpura alérgica, eritrodermia.
- *Órganos de los sentidos:* Tinnitus, visión borrosa o doble, escotomas, trastornos del gusto. Zumbidos en los oídos y trastornos auditivos reversibles.
- *Cardiovascular:* Hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva. Bradi o taquicardia, palpitaciones, dolores en el pecho. Vasculitis.
- *Efectos hematológicos*: Anemia hemolítica y aplásica, leucopenia, trombocitopenia.
- *Efectos renales:* Oliguria, nefritis intersticial, necrosis papilar, insuficiencia renal aguda, proteinuria, hematuria, síndrome nefrótico, edema, trastornos al orinar.
- *Sistema respiratorio:* Epistaxis, asma, edema laríngeo. Neumonitis.
- *Hígado:* aumento de las transaminasas hepáticas, hepatitis, raros casos hepatitis fulminante.
- *Páncreas:* pancreatitis

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 9957

A.N.M.A.T. FOLIO 61 MESA DE ENTRADAS

- *Otros:* reacciones severas de hipersensibilidad manifestándose como edema facial, de lengua, laringeo con estrechamiento de las vías respiratorias hasta la crisis asmática.

SOBREDOSIFICACION

Los síntomas de sobredosis aguda incluyen cefalea, mareos, trastornos de la conciencia, agitación psicomotriz, espasmos musculares, convulsiones, en los niños calambres mioclónicos, dolor epigástrico, náuseas, vómitos, hematemesis, diarrea, úlcera gastroduodenal, trastornos de la función hepática y oliguria.

Tratamiento orientativo inicial de la sobredosificación: no existe un antídoto específico para el Diclofenac. En caso de sobredosis se recomienda la realización inmediata de vaciado gástrico a través de lavados o inducción del vómito o aquellos procedimientos terapéuticos que el profesional médico considere necesarios.

No se ha establecido la eficacia de la diálisis o hemoperfusión en la eliminación del producto. La diuresis forzada probablemente no sea de ayuda para la eliminación de antiinflamatorios no esteroides por su gran unión a las proteínas. El uso de carbón activado puede ayudar a reducir la absorción de las drogas.

En el caso que la sintomatología de la intoxicación por pridinol lo requiera, administrar fisostigmina lentamente a 0,5 mg hasta 2mg.

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

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

Hospital Alejandro Posadas - Haedo Pcia de Bs. As: (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente otros centros de Toxicología.

GADOR S.A.
ADELMO F. ADENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 9957

1639

A.N.M.A.T. FOLIO 62 MESA DE ENTRADA

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 10, 15, 20, 30, 60, 90, 100 120 y 500 comprimidos recubiertos, siendo éste último para uso hospitalario exclusivamente.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperatura ambiente (entre 15ºC y 30ºC)

NO DEJE MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Gador *Al Cuidado de la Vida*

Obtenga mayor información visitando nuestro sitio en internet: www.gador.com.ar

o solicítela por correo electrónico: info@gador.com.ar

GADOR S.A

Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco - Farmacéutica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.569

Fecha de última revisión. __/__

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIATAR
APODERADO
D.N.I. 4.994.095

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 9957