



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

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

DISPOSICIÓN N° 6748

BUENOS AIRES, 16 NOV 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-022610-11-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones BIOSINTEX S.A. 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).

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

0,

9/7



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN N° 6748

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 transcritos 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.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92 y 425/10.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.7.

“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

DISPOSICIÓN N° 6748

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 VENZIDIAK FLEX 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 N° 1.2.1, por BIOSINTEX S.A., 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.

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



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

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

DISPOSICIÓN N° 6748

SALUD CERTIFICADO N° , 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. Inscribase 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 Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-022610-11-8

DISPOSICIÓN N°: **6748**

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



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

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.7.*

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N° **6748**

Nombre comercial: VENZIDIAK FLEX.

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

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VIRGILIO 844/56, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS
AIRES (LABORATORIO DONATO, ZURLO Y CIA SRL).

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON CUBIERTA ENTERICA.

Nombre Comercial: VENZIDIAK FLEX.

Clasificación ATC: M02AA15.

Indicación/es autorizada/s: PROCESOS INFLAMATORIOS DOLOROSOS CON
COMPONENTE MIOCONTRACTURANTE. AFECCIONES REUMÁTICAS ARTICULARES
Y EXTRARTICULARES. FIBROSITIS. MIALGIAS. LUMBALGIAS. CIATALGIAS.
TORTÍCOLIS. TRAUMATISMOS. ESGUINCES.

5

g



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

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

Concentración/es: 50 mg DE DICLOFENAC SODICO, 4 mg DE PRIDINOL MESILATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DICLOFENAC SODICO 50 mg, PRIDINOL MESILATO 4 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 59 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 63 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLIDAL 1 mg, CROSPROVIDONA 10 mg, COPOVIDONA 10 mg, ADVANTIA PREFERRED 4 mg, ADVANTIA PERFORMANCE 21 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: 10, 15, 20, 30 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO ESTE ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: 10, 15, 20, 30 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO ESTE ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA DESDE: 15°C HASTA 30°C. PRESERVAR DE LA LUZ DIRECTA.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº: **6748**

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



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos,
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 N°

6748

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



PROYECTO DE PROSPECTO

VENZIDIAK FLEX DICLOFENAC SÓDICO 50 mg PRIDINOL MESILATO 4 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Industria Argentina

Venta bajo receta

FORMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Diclofenac Sódico	50,00 mg
Pridinol Mesilato	4,00 mg
Celulosa microcristalina	59,00 mg
Lactosa monohidrato	63,00 mg
Copovidona	10,00 mg
Crospovidona	10,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,00 mg
Estearato de magnesio	3,00 mg

(Hidroxipropilmetilcelulosa 1mg, Copovidona 0,92 mg, Polydextrosa 0,58 mg
Polietilenglicol 3350 0,36 mg, Triglicerido caprilico caprico 0,14 mg, Dióxido de titanio 1,0 mg)

(Acido metacrilico-etil acrilato copolimero 12,81 mg, Talco 3,15 mg, Dioxido de titanio 2,52 mg, Trietil citrato 2,31 mg, Dióxido de silicio 0,21 mg)

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Analgésico, antiinflamatorio, miorelajante.

INDICACIONES:

Procesos inflamatorios dolorosos con componente miocontracturante. Afecciones reumáticas articulares y extrarticulares. Fibrosis. Mialgias. Lumbalgias. Cefalalgias. Torticolis. Traumatismos. Esguinces.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES:

Acción Farmacológica.

VENZIDIAK FLEX es la combinación de Diclofenac Sódico, un analgésico antiinflamatorio no esteroide y Pridinol Mesilato un miorelajante de acción central.

Diclofenac:

Nombre químico ácido 2-6-aminofenilacético, 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 inhibe ambas isoenzimas ciclooxigenasas conocidas actualmente (COX1 y COX2). Se ha informado que el Diclofenac en altas concentraciones inhibe la formación de metabolitos del ácido araquidónico, incluyendo leucotrienos y de ácido 5-hidroxicosatotetraenoico (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. Diclofenac 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.

JORGE GARCÍA
Presidente
BIOSINTEX S.A.

Dr. DIEGO R. MONTENEGRO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSINTEX S.A.

6748



Posee además 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:

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 descrito cierta acción de tipo antimuscular.

Farmacocinética:

Diclofenac:

Después de la administración oral, la absorción gastrointestinal del Diclofenac es completa y rápida. Las concentraciones plasmáticas máximas son alcanzadas alrededor de 1,25 horas después de su ingestión. La unión del Diclofenac 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 en plasma asciende a 263 ± 56 ml/min. El tiempo medio de eliminación es de 1-2 horas.

Diclofenac es metabolizado por 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 libre; los conjugados representan un 5-10% de la dosis recuperada en orina. Menos del 5% de la dosis se elimina por la bils.

El metabolito principal en humanos es el 4-hidroxiciclofenac, y constituye aproximadamente el 40% de la dosis total excretada. Otros tres metabolitos del Diclofenac (3-hidroxi, 5-hidroxi, 4,5-dihidroxiciclofenac) representan alrededor del 10-20% de la dosis eliminada en orina.

La eliminación del Diclofenac 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 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:

Estudios realizados en animales, han mostrado las siguientes características:

Administrado por vía IV a perros, sólo el 2% de la dosis aparece en plasma luego de la inyección; menos de un 9% de la dosis se recupera de la orina en 2 horas, como Pridinol inmodificado y su glucuronoc conjugado. No se encontró Pridinol en la orina de 2 a 7 horas luego de la administración.

Luego de administración oral de ¹⁴C-Pridinol 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. Treinta a 40% de la dosis se encuentra en la bils 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 es rápidamente tomado por los tejidos luego de la administración. Eso es objetivamente demostrado al analizar la radioactividad luego de aplicar ¹⁴C-Pridinol y comprobar que, a los 30 minutos, su concentración es mayor en tejidos que en plasma.

A pesar de que Pridinol es utilizado terapéuticamente desde hace más de 20 años, no se cuenta con estudios farmacocinéticos en humanos.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis se establecerá individualmente de acuerdo con el criterio médico y cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación se aconseja:

JORGE GARCÍA
FUNDADOR
BIOSINTEX S.A.

Dr. DIEGO R. MONTENEGRO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSINTEX S.A.



Adultos: Dosis habitual: 1 comprimido recubierto de VENZIDIAK FLEX (Diclofenac 50 mg, Pridinol 4 mg) cada 12 horas. Dosis máxima: 3 comprimidos recubiertos (Diclofenac 150 mg, Pridinol 12 mg) por día, repartidos en 3 tomas (cada 8 horas).

Los comprimidos recubiertos pueden ingerirse indistintamente antes, durante o después de comidas ligeras, preferentemente con 1 vaso completo de agua o de otra bebida no alcohólica. La administración conjuntamente con comidas abundantes puede disminuir la velocidad de absorción de las sustancias activas.

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, 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.

ADVERTENCIAS:

La posibilidad de aparición de efectos adversos es mayor en los pacientes de edad avanzada. 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 efectuarse una evaluación de la función del hígado.

Efectos gastrointestinales asociados al 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, 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 anomalías 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.

Como ocurre con otros AINE, si las pruebas hepáticas anormales persisten o empeoran, aparecieran los signos clínicos y/o síntomas relacionados con enfermedad hepática (p.ej. náuseas, vómitos, fatiga, prurito, ictericia, rash, eosinofilia), el tratamiento debe ser precautoriamente discontinuado.

JORGE GARCIA
Presidente
BIOSINTEX S.A.

Dr. DIEGO G. MONTENEGRO
DIRECTOR TECNICO
BIOSINTEX S.A.



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:

VENZIDIAC FLEX (Diclofenac-Pridinol), 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 ademas se ha observado en asociación con el uso de AINE, incluido el Diclofenac, 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 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 prostéglándinas 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 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. Debido a que los metabolitos del Diclofenac 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 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.

JORGE GARCÍA
Presidente
BIOSINTEX S.A.

Dr. DIEGO R. MORTENEGRO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSINTEX S.A.



Meningitis aséptica:

Como con otros AINE se ha observado en muy raras ocasiones meningitis aséptica con fiebre y coma en pacientes tratados con Diclofenac. 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, 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 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 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, 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.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Debidas al Diclofenac:

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, requiere una estricta vigilancia de los pacientes, para evaluar la necesidad de ajustar la dosis de los anticoagulantes.

Digoxina, Metotrexato, Ciclosporina: Diclofenac, al igual que otros AINE, puede afectar las prostaglandinas renales e incrementar las reacciones adversas de ciertos fármacos. La administración de Diclofenac 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 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 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, 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

JORGE GARCÍA
SECRETARIO
BIOSINTEX S.A.

Dr. DIEGO MONTENEGRO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSINTEX S.A.



Diclofenac. En pacientes bajo tratamiento crónico con fenobarbital, se han reportado 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, tobutamida, prednisona o warfarina; benzilpenicilina, ampicilina, oxaclina, clortetraciclina, doxiciclina, cefalotina, entromicina y sulfametoxazol.

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 descritas 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.

Debidas al Pridnol:

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.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, 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 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 no mostró actividad mutagénica en distintas pruebas in vitro e in vivo, incluyendo estudios cromosómicos y de anomalía 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 (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 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 debe ser evitado en la última etapa del embarazo.

Parto y alumbramiento:

No se conocen efectos del Diclofenac 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 pueda inhibir las contracciones uterinas y demorar el nacimiento.

Lactancia:

Debido a las reacciones adversas potencialmente serias que el Diclofenac 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.

Uso pediátrico:

Esta forma farmacéutica no es adecuada para niños.

Uso en geriatría: Más de 6000 pacientes han sido tratados con Diclofenac en ensayos clínicos, 31% de los cuales fueron gerontes de más de 65 años de edad.

JORGE GARCÍA
FARMACÓLOGO
BIOSINTEX S.A.

Dr. DIEGO R. MONTENEGRO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSINTEX S.A.



No hubo diferencias en conjunto observadas entre eficacia, eventos adversos o perfiles cinéticos de gerentes comparados con adultos jóvenes. Como con otros AINE, es probable que los ancianos posean menor tolerancia a las reacciones adversas que los jóvenes.

REACCIONES ADVERSAS:

En pacientes hipersusceptibles, 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 descrito las siguientes reacciones adversas:

Diclofenac:

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: tinnitus.

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 hepatorenal, 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:

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).

SOBREDOSIFICACIÓN:

No se han reportado hasta el presente casos de sobredosis no tratada, con la asociación Diclofenac + Pridinol. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, por ejemplo:

* Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;

* Hospital de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115;

* Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 10, 15, 20 y 30 comprimidos recubiertos.

Envase para uso hospitalario conteniendo 1000 comprimidos recubiertos.

CONSERVAR A TEMPERATURA NO MAYOR DE 30°C

PROTEGER DE LA LUZ SOLAR DIRECTA

JORGE GARCÍA
Presidente
BIOINTEK S.A.

Dr. DIEGO R. MONTENEGRO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOINTEK S.A.

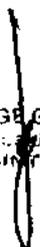
6748



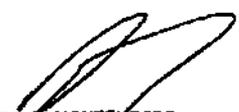
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIO BIOSINTEX S.A.
Salom 857. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. CP: C1277ADC.
Director técnico: Montenegro, Diego - Farmacéutico.

Elaborado en: según corresponda elaborador autorizado



JORGE GARCÍA
Presidente
BIOSINTEX S.A.



Dr. DIEGO R. MONTENEGRO
DIRECTOR TECNICO
BIOSINTEX S.A.

6748



PROYECTO DE ROTULO

VENZIDIAK FLEX
DICLOFENAC SÓDICO 50 mg
PRIDINOL MESILATO 4 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Industria Argentina

Venta bajo receta

FORMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Diclofenac Sódico	50,00 mg
Pridinol Mesilato	4,00 mg
Celulosa microcristalina	59,00 mg
Lactosa monohidrato	63,00 mg
Copovidona	10,00 mg
Crospovidona	10,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,00 mg
Estearato de magnesio	3,00 mg

(Hidroxiopropilmetilcelulosa 1mg, Copovidona 0,92 mg, Polydextrosa 0,58 mg
 Polietilenglicol 3350 0,36 mg, Triglicérido caprílico capríco 0,14 mg, Dióxido de titanio 1,0 mg)

(Acido metacrílico-etil acrilato copolímero 12,81 mg, Talco 3,15 mg, Dióxido de titanio 2,52 mg, Trietil citrato 2,31 mg, Dióxido de silicio 0,21 mg)

PRESENTACION:

Envase conteniendo 10 comprimidos recubiertos. (*)

POSOLÓGIA:

Ver prospecto adjunto

LOTE:

VENCIMIENTO:

CONSERVAR A TEMPERATURA NO MAYOR DE 30°C

PROTEGER DE LA LUZ SOLAR DIRECTA

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIO BIOSINTEX S.A.

Salom 657. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. CP: C1277ADC.

Director técnico: Montenegro, Diego - Farmacéutico.

Elaborado en: según corresponda elaborador autorizado

(*) Rótulo válido para las presentaciones conteniendo 15, 20 y 30 comprimidos recubiertos

JORGE GARCIA
 Presidente
 BIOSINTEX S.A.

Dr. DIEGO R. MONTENEGRO
 DIRECTOR TECNICO
 BIOSINTEX S.A.

6748



PROYECTO DE ROTULO USO HOSPITALARIO

VENZIDIAK FLEX
DICLOFENAC SÓDICO 50 mg
PRIDINOL MESILATO 4 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Industria Argentina

Venta bajo receta

FORMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Diclofenac Sódico	50,00 mg
Pridinol Mesilato	4,00 mg
Celulosa microcristalina	59,00 mg
Lactosa monohidrato	63,00 mg
Copovidona	10,00 mg
Crospovidona	10,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,00 mg
Estearato de magnesio	3,00 mg

(Hidroxiopropilmetilcelulosa 1mg, Copovidona 0,92 mg, Polydextrosa 0,58 mg
 Polietilenglicol 3350 0,38 mg, Triglicerido caprílico caprico 0,14 mg, Dióxido de titanio 1,0 mg)

(Acido metacrilico-etil acrilato copolimero 12,81 mg, Talco 3,16 mg, Dióxido de titanio 2,52 mg, Trietil citrato 2,31 mg, Dióxido de silicio 0,21 mg)

PRESENTACION:

Envase conteniendo 1000 comprimidos recubiertos para uso hospitalario.

POSOLOGÍA:

Ver prospecto adjunto

LOTE:

VENCIMIENTO:

CONSERVAR A TEMPERATURA NO MAYOR DE 30°C

PROTEGER DE LA LUZ SOLAR DIRECTA

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIO BIOSINTEX S.A.

Salom 657. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. CP: C1277ADC.

Director técnico: Montenegro, Diego - Farmacéutico.

Elaborado en: según corresponda elaborador autorizado

JORGE GARCIA
 Encargado
 BIOSINTEX S.A.

Dr. DIEGO R. MONTENEGRO
 DIRECTOR TÉCNICO
 BIOSINTEX S.A.



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

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-022610-11-8

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **6748**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por BIOSINTEX S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: VENZIDIAC FLEX.

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

Industria: ARGENTINA.

5 -

Lugar/es de elaboración: VIRGILIO 844/56, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (LABORATORIO DONATO, ZURLO Y CIA SRL).

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON CUBIERTA ENTERICA.

Nombre Comercial: VENZIDIAC FLEX.

M



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

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.7.

Clasificación ATC: M02AA15.

Indicación/es autorizada/s: PROCESOS INFLAMATORIOS DOLOROSOS CON COMPONENTE MIOCONTRACTURANTE. AFECCIONES REUMÁTICAS ARTICULARES Y EXTRARTICULARES. FIBROSITIS. MIALGIAS. LUMBALGIAS. CIATALGIAS. TORTÍCOLIS. TRAUMATISMOS. ESGUINCES.

Concentración/es: 50 mg DE DICLOFENAC SODICO, 4 mg DE PRIDINOL MESILATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DICLOFENAC SODICO 50 mg, PRIDINOL MESILATO 4 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 59 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 63 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLIDAL 1 mg, CROSPVIDONA 10 mg, COPOVIDONA 10 mg, ADVANTIA PREFERRED 4 mg, ADVANTIA PERFORMANCE 21 mg.

J,

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: 10, 15, 20, 30 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO ESTE ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: 10, 15, 20, 30 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO ESTE ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida útil: 24 MESES.

7



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

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

Forma de conservación: TEMPERATURA DESDE: 15°C HASTA 30°C. PRESERVAR DE LA LUZ DIRECTA.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a BIOSINTEX S.A. el Certificado N° **56920**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 16 NOV 2012 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **6748**

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