



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

RESOLUCIÓN N° 2586

BUENOS AIRES, 12 ABR 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004210-11-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada DOXTRAN FLEX / DICLOFENAC - PRIDINOL MESILATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, Diclofenac sódico 50,0mg - Pridinol mesilato 4,00mg; aprobada por Certificado N° 50.108.

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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N°

2586

Que a fojas 41 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 DOXTRAN FLEX / DICLOFENAC - PRIDINOL MESILATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, Diclofenac sódico 50,0mg - Pridinol mesilato 4,00mg, aprobada por Certificado N° 50.108 y Disposición N° 0841/02, propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., cuyos textos constan de fojas 17 a 34.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0841/02 los prospectos autorizados por las fojas 17 a 22, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICION N° 2586

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 50.108 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004210-11-5

DISPOSICION N°

js

2586

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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 N°.....**2586**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.108 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: DOXTRAN FLEX / DICLOFENAC – PRIDINOL MESILATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, Diclofenac sódico 50,0mg – Pridinol mesilato 4,00mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0841/02.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004609-00-0.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0520/05.-	Prospectos de fs. 17 a 34, corresponde desglosar de fs. 17 a 22.-

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

*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 LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., Titular del Certificado de Autorización N° 50.108 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....**12 ABR 2011**.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-004210-11-5

DISPOSICIÓN N°

2586

js

**DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**



2586

PHOENIX

PROYECTO DE PROSPECTO

**DOXTRAN FLEX
DICLOFENAC
PRIDINOL MESILATO**
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
Venta bajo receta

Fórmula

Cada comprimido recubierto contiene:

Diclofenac sódico 50,0 mg, Pridinol mesilato 4,00 mg

Excipientes: lactosa monohidrato 134,10 mg, hidroxipropilcelulosa LH 11 4,80 mg, croscarmelosa sódica 5,00 mg, estearato de magnesio 1,60 mg, óxido de hierro amarillo 0,55 mg, polietilenglicol 6000 0,61 mg, talco 0,69 mg, dióxido de titanio 3,063 mg, trietilcitrate 1,22 mg, eudragit L 100 12,25 mg.

Acción Terapéutica

Analgésico, antiinflamatorio y miorelajante.

Código ATC: M01AB55

Indicaciones

Procesos inflamatorios dolorosos acompañados de contracturas musculoesqueléticas: periartrosis de hombro, síndromes dolorosos de la columna vertebral: lumbalgias, lumbociatálgias, fibromialgias, cervicobraquialgias, tortícolis.

Propiedades Farmacológicas

Acción Farmacológica

DOXTRAN FLEX es la combinación de diclofenac sódico, un analgésico/antiinflamatorio muy eficaz de acción periférica y pridinol mesilato, un anticolinérgico de acción central y periférica.

Diclofenac sódico: el diclofenac es un antiinflamatorio/analgésico no esteroide (AINE), que ha demostrado ser eficaz en animales de experimentación a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. En el hombre el diclofenac reduce dolores provocados por inflamación, edema y fiebre. Además, el diclofenac inhibe la agregación de plaquetas inducida por ADP (ácido adenosindifosfórico) y colágeno.

Los resultados *in vivo* también permiten reconocer una influencia del diclofenac sobre los productos derivados de la lipoxigenasa y una clara disminución de la proporción de leucocitos activos en inflamaciones crónicas. *In vitro*, el diclofenac inhibe enzimas lisosomales de cartilagos y tejidos dañados y la formación de radicales de oxígeno en macrófagos.

Pridinol: su acción es debido a un mecanismo atropino similar, sea en el ámbito de la musculatura lisa o estriada. Tal es su actividad que puede ser oportunamente utilizado en la práctica clínica en la contractura de la musculatura esquelética, sea esta de origen central o periférico.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Ferragüe
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA

PHOENIX

Farmacocinética

Diclofenac sódico: tras la administración oral se alcanzan niveles plasmáticos máximos promedio al cabo de 1,25 horas.

El diclofenac está unido en un 99,7% a las proteínas séricas, fundamentalmente a la albúmina (99,4%). El volumen de distribución es de 0,12 – 0,17 l/kg.

El diclofenac pasa al líquido sinovial. Allí se miden las concentraciones máximas 2 – 4 horas después de alcanzar los valores plasmáticos máximos. El tiempo medio de eliminación del líquido sinovial es de 3 – 6 horas.

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.

La metabolización de diclofenac se produce rápidamente y casi por completo.

La metabolización se produce fundamentalmente en parte por glucuronización de la sustancia activa, sin embargo las vías fundamentales son la hidroxilación simple y múltiple, que lleva a la formación de diversos metabolitos fenólicos (3'-hidroxi-, 4'-hidroxi-, 5'-hidroxi-, 4', 5'-dihidroxi-, y 3'-hidroxi-4-metoxi-diclofenac), que luego son conjugados extensamente al ácido glucurónico. Dos de estos metabolitos fenólicos son activos desde el punto de vista farmacológico, pero, sin embargo, lo son en menor medida que el diclofenac.

La eliminación de diclofenac del plasma se produce con una depuración de 263 ± 56 ml/min.

El tiempo medio de eliminación es de 1-2 horas.

Menos de un 1% de la sustancia activa se elimina por orina en forma inalterada. Aproximadamente un 60% de la dosis administrada se excreta como metabolitos en la orina y el resto a través de la bilis y en las heces.

La farmacocinética del diclofenac permanece constante también en el caso de administración repetida.

Respetando los intervalos de dosificación recomendados no hay acumulación. No se han observado diferencias importantes en absorción, metabolismo y excreción condicionados por la edad del paciente.

Los estudios realizados tras la administración I.V. (intravenosa) única de diclofenac sódico demuestran que, en casos de función renal limitada no se encontró acumulación de la sustancia activa. En casos de función renal muy limitada tras la administración repetida de diclofenac sódico, es de esperar que se produzca un aumento de la concentración plasmática de metabolitos sin que esto tenga repercusión clínica.

En los casos de una función hepática limitada (hepatitis crónica, cirrosis del hígado sin descompensación portal) la cinética y el metabolismo se desarrollan de la misma manera que en los pacientes con hígado sano.

Biodisponibilidad: comparaciones de las curvas de los niveles plasmáticos tras dosis intravenosas y orales de diclofenac marcado radiactivamente indican que en ambos casos la cantidad total de sustancia alcanza la circulación sistémica. De la dosis de diclofenac administrada por vía oral aproximadamente un 54% es sustancia activa inalterada y el resto sus metabolitos activos.

Pridinol: la farmacocinética del mesilato de pridinol en el hombre ha evidenciado que la concentración sanguínea máxima es alcanzada dentro de la primera hora y la distribución en el organismo es uniforme.

La eliminación de este principio activo, en parte sin transformación y en parte como glucurono y sulfo-conjugado, se efectúa por vía renal en aproximadamente 24 horas.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Letregue
 Co-Directora Técnica (MP. 1557)
 APODERADA



PHOENIX

Posología y modo de administración

Adultos: 1 comprimido 2 a 3 veces por día preferiblemente con los alimentos.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a las sustancias activas o excipientes.
- Pacientes en los que el ácido acetilsalicílico u otros medicamentos con efecto inhibitor de la síntesis de prostaglandina hayan producido ataques de asma, reacciones cutáneas o rinitis.
- Úlcera gástrica o intestinal, obstrucción intestinal.
- Durante el embarazo y parto. Niños.
- Hipertrofia prostática, retención urinaria. Glaucoma. Taquiarritmias graves.

Advertencias

Como sucede con otros AINEs pueden producirse en raras ocasiones, con o sin síntomas premonitorios, reacciones alérgicas, inclusive anafilácticas/anafilactoides, sin exposición previa al fármaco, al igual que hemorragias gastrointestinales y/o perforación de úlcera péptica.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinarias: En razón de su efecto sobre la acomodación se recomienda precaución al conducir automóviles o manejar maquinarias.

Precauciones

Se deberá controlar cuidadosamente, al igual que con otros antiinflamatorios no esteroides (AINEs), la agregación plaquetaria ya que el diclofenac puede inhibirla transitoriamente.

Debido a la importante función de las prostaglandinas en el mantenimiento de la circulación sanguínea renal, DOXTRAN FLEX al igual que otros AINEs deberá administrarse con especial precaución, en pacientes con función cardíaca o renal limitada (clearance de creatinina < 10 ml/min), en pacientes que toman diuréticos, en los ancianos y en los pacientes con depleción importante del volumen extracelular de cualquier causa, por ejemplo antes o después de intervenciones quirúrgicas importantes. En estos casos se recomienda controlar la función renal. La suspensión de la medicación habitualmente es seguida por una recuperación al estado anterior al tratamiento.

Es necesaria una vigilancia médica cercana en pacientes con síntomas de trastornos gastrointestinales, con antecedentes de ulceraciones gástricas o intestinales, con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn o con insuficiencia hepática. Debido a sus propiedades farmacodinámicas, el diclofenac (al igual que otros AINEs) puede encubrir los síntomas de una infección. Al igual que con otros AINEs pueden aumentar las enzimas hepáticas. Si aparecen síntomas clínicos de enfermedad hepática debe interrumpirse el tratamiento con DOXTRAN FLEX. Puede desencadenarse un ataque de porfiria hepática.

En los tratamientos a largo plazo deberán controlarse regularmente el cuadro hemático, las enzimas hepáticas y la función renal. Debe utilizarse con precaución durante la lactancia.

Interacciones

Litio/digoxina: en el caso de administración simultánea, el diclofenac puede aumentar la concentración plasmática de litio o digoxina.

Diuréticos/antihipertensivos: es posible que se produzca una atenuación del efecto de los diuréticos y antihipertensivos. En el caso de tratamiento simultáneo con diuréticos ahorradores de potasio se requiere un control especial de los valores de potasio sérico, ya que el diclofenac puede conducir a la hipercalemia.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica, MP. 15571
 APODERADA

PHOENIX

Antiinflamatorios: la administración simultánea de corticoides u otros antiinflamatorios aumenta la frecuencia de efectos adversos.

Metotrexato: deberá tenerse precaución cuando los AINEs sean utilizados menos de 24 horas antes o después de la administración de metotrexato, debido a que la concentración plasmática de metotrexato puede aumentar y con ello puede incrementarse su efecto tóxico.

Ciclosporina: el efecto de los AINEs sobre las prostaglandinas renales puede incrementar la nefrotoxicidad de la ciclosporina.

Quinolonas: en forma aislada se informó acerca de convulsiones, que probablemente se debían a la utilización simultánea de quinolonas y antiinflamatorios no esteroides.

Anticoagulantes: a pesar de que los estudios clínicos no muestran indicios de que el diclofenac ejerza influencia sobre el efecto de los medicamentos inhibitorios de la coagulación sanguínea, existen informes aislados referidos a un incremento del riesgo de hemorragia en el caso de administración simultánea de diclofenac y medicamentos inhibitorios de la coagulación sanguínea. Por tal motivo se recomienda realizar un control estricto de estos pacientes.

Antidiabéticos: estudios clínicos han demostrado que el diclofenac puede ser administrado junto con antidiabéticos orales sin afectar su efecto clínico. En forma aislada se informó acerca de efectos hipoglucémicos e hiperglucémicos después de la administración de diclofenac que hicieron necesario un ajuste de la dosis de los antidiabéticos.

Anticolinérgicos: potencia el efecto de los anticolinérgicos, por ejemplo: atropina.

Reacciones Adversas

Indicaciones de frecuencia: frecuentes: > 10%; ocasionales: 1% - 10%; raros: < 1%; aislados: en casos individuales.

Aparato digestivo

Ocasionales: dolor epigástrico, otros trastornos gastrointestinales como: dispepsia, flatulencia, calambres abdominales, anorexia.

Raros: sed, sequedad de boca, constipación, vómitos. Hemorragias gastrointestinales (hematemesis, melena o diarrea sanguinolenta), úlcera gástrica o intestinal con o sin hemorragia o perforación.

Aislados: estomatitis aftosa, glositis, lesiones esofágicas, estenosis intestinales membranosas, molestias en el hipogastrio (por ej. colitis hemorrágica no específica y exacerbación de una colitis ulcerosa o de la enfermedad de Crohn), estreñimiento.

Sistema nervioso central

Ocasionales: cefalea, mareos o vértigo.

Raros: ligera sensación de debilidad, mareo e inestabilidad de la marcha, somnolencia.

Aislados: trastornos de la sensibilidad, trastornos de la memoria, desorientación, calambres, angustia, pesadillas, temblores, depresiones y otras reacciones psicóticas. En casos aislados, se observaron síntomas de meningitis aséptica al administrar diclofenac.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Lamague
 Co-Directora Técnica (M.C. 185710)

APODERADA

PHOENIX

Órganos sensoriales

Aislados: trastornos visuales (visión borrosa o doble), zumbido en los oídos y trastornos auditivos reversibles, tinnitus, alteración del gusto.

Piel

Ocasionales: reacciones de hipersensibilidad, tales como exantema y picazón.

Raros: enrojecimiento y sequedad de la piel, urticaria y alopecia.

Aislados: exantema con formación de ampollas, eccemas, eritema multiforme, fotosensibilización, púrpura incluyendo púrpura alérgica, síndrome de Steven-Johnson, síndrome de Lyell, eritrodermia.

Riñón

Aislados: insuficiencia renal aguda, trastornos de la función renal (por ej. proteinuria, hematuria) o lesiones renales (nefritis intersticial, síndrome nefrótico, necrosis papilar).

Raros: edema, trastornos al orinar.

Higado

Ocasionales: aumento de las transaminasas séricas (GOT y GPT).

Raros: daños hepáticos, entre ellos hepatitis con o sin ictericia, en casos aislados hepatitis fulminante.

Páncreas

Aislados: pancreatitis.

Sangre

Raros: trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, anemia hemolítica y aplásica. Los primeros síntomas pueden ser: fiebre, dolor de garganta, heridas superficiales en la boca, molestias de tipo gripal, fuerte decaimiento, epistaxis y hemorragias cutáneas. En estos casos habrá que dejar de tomar inmediatamente el medicamento y se deberá consultar a un médico. Se deberá evitar un autotratamiento con medicamentos contra el dolor y antipiréticos.

Sistema cardiocirculatorio

Raros: bradicardia o taquicardia.

Aislados: palpitaciones, dolores en el pecho, hipertensión e insuficiencia cardíaca.

Otros sistemas orgánicos

Raros: reacciones severas de hipersensibilidad. Pueden manifestarse como: edema facial, edema de lengua y de laringe con estrechamiento de las vías respiratorias, fuertes broncoespasmos, falta de aire hasta la crisis asmática con o sin disminución de la presión sanguínea, taquicardia, disminución de la presión sanguínea hasta amenaza de "shock". En caso de aparecer alguno de estos síntomas, que ya pueden hacerse presentes al tomar el medicamento por primera vez, habrá que consultar al médico.

Con poca frecuencia se presenta disnea y con muy poca frecuencia aparecen alergias severas.

Aislados: vasculitis y neumonía.

Sobredosificación

Síntomas de intoxicación

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

María Victoria Barragán

Co-Directora Técnica / MP. 15571

APODERADA

2586



PHOENIX

Diclofenac sódico: los síntomas de sobredosis son: trastornos del sistema nervioso central (mareos, dolores de cabeza, hiperventilación, trastornos de la conciencia, en los niños, además, calambres mioclónicos), del tracto gastrointestinal (malestar, vómitos, dolores de estómago, hemorragias), así como trastornos del funcionamiento hepático y renal.

Tratamiento de intoxicaciones

No existe un antídoto específico contra el diclofenac sódico. Tras su ingestión deberá evitarse lo antes posible la absorción mediante un lavado gástrico y el tratamiento con carbón activado.

Medidas específicas, tales como diuresis forzada, diálisis o hemoperfusión probablemente no sean de ayuda para la eliminación de antiinflamatorios no esteroideos por su gran unión a las proteínas.

Piridinol: en casos de intoxicación se deberá consultar al médico.

En casos en que la intensidad de la sintomatología lo requiera, suministrar salicilato de fisostigmina lentamente a dosis de 0,5 mg en forma repetida hasta 2 mg.

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

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

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

Hospital General de Agudos J. A. Fernández. Tel.: (011) 4808-2655.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555.

Conservación

Conservar a temperatura hasta 30°C. Proteger de la luz.

Presentación

Se presenta en envases que contienen 5, 10, 15, 20, 30, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo las dos últimas presentaciones de uso exclusivo hospitalario.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°. 50.108.

Director Técnico: Omar Villanueva – Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.

Laboratorios PHOENIX S.A.I.C. y F.

Calle (R 202) Gral. Juan Gregorio Lemos N° 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires.

E-mail: info@phoenix.com.ar

“El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille, para facilitar su identificación por los pacientes no videntes”.

Fecha de última revisión: .../.../...

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrigue
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA