

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 séptica 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 comprimidos recubiertos.

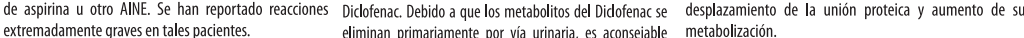
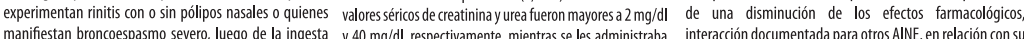
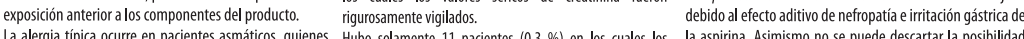
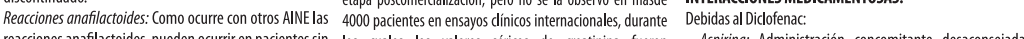
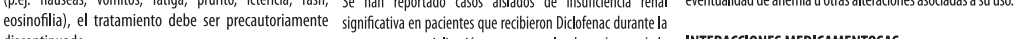
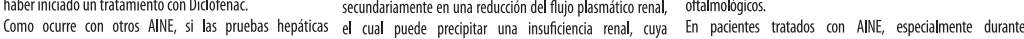
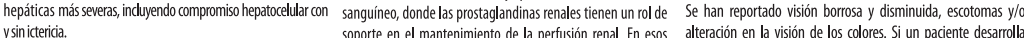
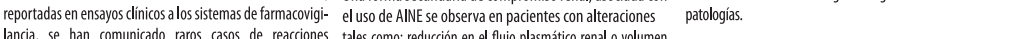
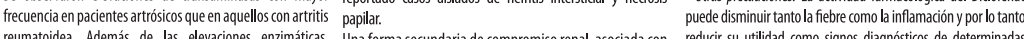
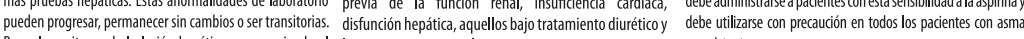
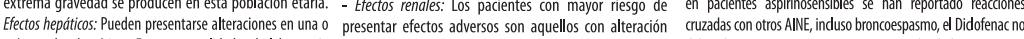
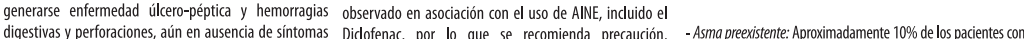
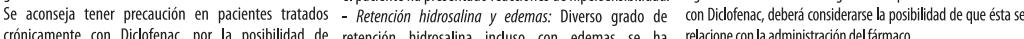
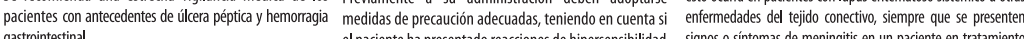
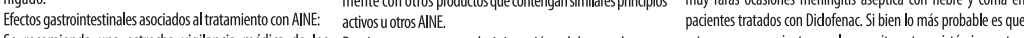
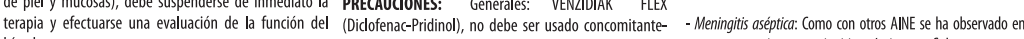
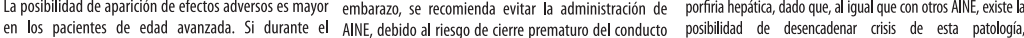
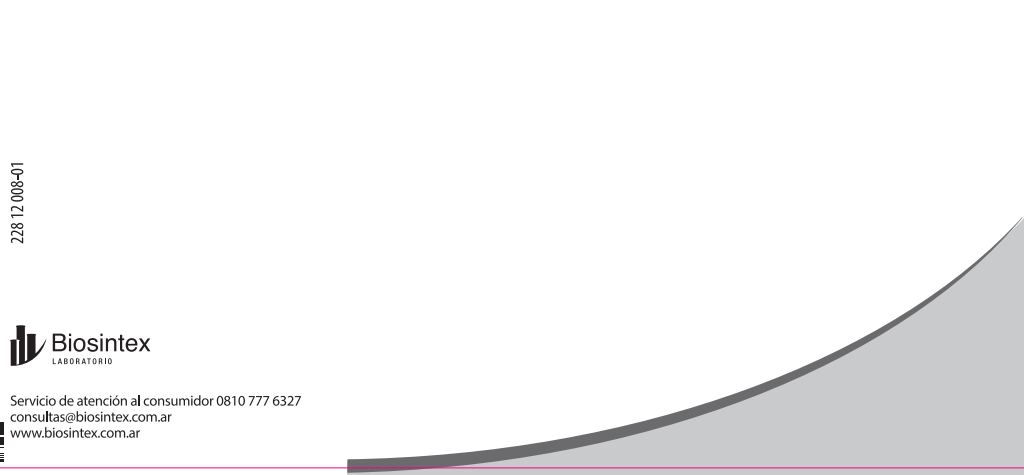
Envases para uso hospitalario conteniendo 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

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

CONSERVAR A TEMPERATURA NO MAYOR DE 30°C

PROTEGER DE LA LUZ SOLAR DIRECTA

Esp. Med. autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56920 Laboratorio Biosintex S.A. Director técnico: Montenegro Diego R. Farmacéutico Domicilio: Salom 657, CABA , C1277ABG Teléfono: 4301-2251 Elaborado en: 25 de Mayo 259 - Gualeguay, E.Ríos. Argentina



Venzidiak Flex®

Diclofenac Sódico 50 Mg
Pridinol Mesilato 4 Mg

Industria Argentina
Venta bajo Receta

FORMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Diclofenac Sódico 50mg, Pridinol Mesilato 4mg, Celulosa microcristalina 59mg, Lactosa monohidrato 63mg,Copovidona 10mg, Crospovidona 10mg, Dióxido de silicio coloidal 1mg, Estearato de magnesio 3mg, Cubierta: (Hidroxiropilmetilcelulosa 1mg, Copovidona 0,92mg, Polydetxrosa 0,58mg, Polietilenglicol 3350 0,36mg, Triglicerido caprílico caprico 0,14mg, Dióxido de titanio 1mg) (Ácido metacílico-etil acrilato copolímero 12,81mg, Talco 3,15mg, Dióxido de titanio 2,52mg, Trietil citrato 2,31mg, Dióxido de silicio 0,21mg)

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Analgésico, antiinflamatorio, miorelajante.

INDICACIONES: Procesos inflamatorios dolorosos con componente miocontracturante. Afecciones reumáticas articulares y extrarticulares. Fibrositis. Mialgias. Lumbalgias. Ciatalgias. Torticolis. Traumatismos. Esquinces.

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-hidroixieicosatetraenoico (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.

DORSO

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 generar 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, aparecerían 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.

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: VENZIDIAK 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 edemas 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 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 durante la etapa poscomercialización, pero no se la observó en másde 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.

Pridinol: Es un miorelajante 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 antimuscarínica.

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 0,12-0,17l/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 bilis.

El metabolito principal en humanos es el 4-hidroxidi-clofenac, y constituye aproximadamente el 40% de la dosis total excretada. Otros tres metabolitos del Diclofenac (3,-hidroxí, 5,-hidroxí, 4,-5-dihidroxidiclofenac) 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 glucuronoconjugado. 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

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 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.

POSOLOGÍA 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:

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.

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.

- *Debidas al Pridinol:* 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.