

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	Dioxaflex ® (diclofenaco sódico)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Inyección IM, IV
<b>Fortaleza:</b>	75 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 5 ó 10 ampollas de vidrio ámbar con 3 mL cada una.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	LABORATORIOS BAGÓ S.A., LA HABANA, CUBA.
<b>Fabricante, país:</b>	LABORATORIOS BAGÓ S.A., BUENOS AIRES, ARGENTINA.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	1512
<b>Fecha de Inscripción:</b>	10 de abril de 2000
<b>Composición:</b>	
Cada ampolleta contiene:	
diclofenaco sódico	75,0 mg
alcohol bencílico	alcohol bencílico
propilenglicol	propilenglicol
metabisulfito de sodio	metabisulfito de sodio
Agua para inyección	
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. No refrigerar.

### Indicaciones Terapéuticas:

Procesos inflamatorios agudos y crónicos. Tratamiento agudo o crónico de signos y síntomas de artrosis (osteoartritis) y artritis reumatoidea. Dolor posquirúrgico y/o postraumático. Dismenorrea primaria. Síndrome febril.

### Contraindicaciones:

DIOXAFLEX (*Diclofenac Sódico*) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los componentes de la formulación.

Embarazo. Lactancia.

Pacientes con antecedentes de crisis asmáticas, rinitis, urticaria u otras reacciones alérgicas con la administración de aspirina u otros AINEs.

Úlcera gastroduodenal. Insuficiencia hepática o renal severa.

### Precauciones:

Efectos gastrointestinales:

Se recomienda una estrecha vigilancia médica de los pacientes con síntomas de úlcera péptica y hemorragia gastrointestinal.

Se aconseja tener precaución en pacientes tratados crónicamente con *Diclofenac*, pues no puede descartarse la ocurrencia ocasional de enfermedad ulceropéptica y/o hemorragias digestivas, aún en ausencia de síntomas característicos previos del tracto digestivo superior.

Especialmente en los tratamientos prolongados, es recomendable que los pacientes sean mantenidos con las dosis más bajas posibles de *Diclofenac* que permitan una respuesta terapéutica satisfactoria.

#### Riesgo de úlcera gastrointestinal, hemorragias y perforaciones con la terapia con AINEs.

Poseen mayor riesgo de desarrollar úlcera péptica y hemorragia, aquellos pacientes con historia de serios eventos gastrointestinales u otros factores de riesgo asociado con enfermedad ácido-péptica, tales como: alcoholismo, tabaquismo, entre otros.

Los gerontes o pacientes debilitados, constituyen el grupo poblacional con mayor riesgo.

Establecer minuciosamente la relación beneficio/riesgo antes de administrar dosis elevadas por tiempo prolongado, especialmente en pacientes añosos, alcohólicos o fumadores.

#### Efectos hepáticos:

En la terapia con *Diclofenac*, podrían presentarse alteraciones en una o varias pruebas hepáticas. Estas anomalías de laboratorio pueden progresar, permanecer sin cambios o ser transitorios, con la terapia continua.

Se pueden observar elevaciones mínimas o significativas de transaminasas en aproximadamente un 15% de los pacientes tratados con *Diclofenac*.

Para el monitoreo de la lesión hepática, se recomienda el seguimiento de la transaminasa glutámico-pirúvica (TGP).

En estudios clínicos, se han observado elevaciones significativas (mayores de 3 veces las cifras normales) de la transaminasa glutámico-oxalacética (TGO), con una incidencia aproximada del 2% (sobre un total de 5.700 pacientes).

Se observaron elevaciones de transaminasas más frecuentemente en pacientes artrósicos que en aquellos con artritis reumatoidea. Además de las elevaciones enzimáticas, vistas en ensayos clínicos, los sistemas de reporte de eventos adversos poscomercialización han detectado raros casos de reacciones hepáticas severas, incluyendo necrosis hepática, ictericia y hepatitis grave con y sin ictericia.

Se recomienda medir periódicamente las transaminasas en pacientes que reciben terapia por tiempo prolongado con *Diclofenac*, ya que pueden ocurrir aisladamente, reacciones severas, sin síntomas prodrómicos distintivos.

Sobre la base de la experiencia clínica, las transaminasas deberían ser controladas especialmente dentro de la cuarta a octava semana, luego de haber iniciado el tratamiento con *Diclofenac*.

Como ocurre con otros AINEs, si las pruebas hepáticas anormales persisten o empeoran, si se desarrollan signos clínicos y/o síntomas relacionados con enfermedad hepática o si ocurren manifestaciones sistémicas (ej. eosinofilia, *rash*, entre otras) *Diclofenac* debería ser rápidamente discontinuado.

#### Reacciones anafilactoides:

Como ocurre con otros AINEs las reacciones anafilactoides, pueden ocurrir en pacientes sin exposición anterior a *Diclofenac*.

DIOXAFLEX (*Diclofenac*) no debería administrarse a pacientes con alergia a la aspirina o a otros AINEs.

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. Reacciones extremadamente graves han sido reportadas en tales pacientes.

*Enfermedad renal avanzada:*

En casos de enfermedad renal avanzada, el tratamiento con *Diclofenac*, como con otros AINEs, debería solamente iniciarse bajo estricta vigilancia de la función renal.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

La Solución de Diclofenac preparada para venoclisis no debe ser mezclada con otras sustancias medicamentosas.

**Efectos indeseables:**

A las dosis terapéuticas el producto es generalmente bien tolerado. Se han descrito las siguientes reacciones adversas en posible relación de causalidad con la administración de *Diclofenac*:

*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.

*Generales:* Malestar general, edema de labios y lengua, fotosensibilidad, reacciones anafilactoides, casos aislados de anafilaxia.

*Cardiovasculares:* Hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva.

*Gastrointestinales:* Vómitos, ictericia, melena, estomatitis, sequedad de mucosas, diarrea, hepatitis, pancreatitis.

Aisladamente: lesiones esofágicas, necrosis hepática, cirrosis, síndrome hepatorenal, colitis

*Hematológicas:* Disminución de la hemoglobina, leucopenia, trombocitopenia, púrpura.

Aisladamente: Eosinofilia, anemia, agranulocitosis.

*Sistema Nervioso:* Insomnio/somnolencia, depresión, ansiedad, diplopia, irritabilidad, astenia.

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.

Se han descrito efectos indeseables locales en el sitio de aplicación, tales como dolor post-inyección, induración y – excepcionalmente – abscedación y necrosis (estos últimos sobre todo en sujetos diabéticos de edad avanzada).

**Posología y modo de administración:**

DIOXAFLEX Inyectable puede ser administrado por vía intramuscular (IM) o venoclisis (Vcl); no se recomienda su administración “en bolo”.

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

#### Vía IM profunda:

*Adultos y niños mayores de 12 años:* 1 ó 2 ampollas diarias con un intervalo de 12 horas entre dosis.

No se recomienda el uso IM en niños menores de 12 años.

#### Venoclisis:

(Especialmente para uso perioperatorio y otros casos de urgencia según criterio médico)

*Adultos y niños mayores de 12 años:* 1-2 mg/kg, diluidos en Solución Dextrosada al 5% o Solución Fisiológica, en concentración no mayor de 1mg/ml, como dosis de carga o en venoclisis continua, sin superar la dosis máxima de 150 mg/día. Por ejemplo, para un paciente de 75 kg de peso:

*Dosis de carga en 1 hora:* Diluir 1 ampolla de DIOXAFLEX (3ml=75mg) en 100 ml de Solución dextrosada al 5% o solución fisiológica y administrar por venoclisis a 35 gotas por minuto.

*Administración en 24 horas:* Diluir 2 ampollas de DIOXAFLEX (6 ml=150 mg) en 500 ml de Solución dextrosada al 5% o solución fisiológica y administrar por venoclisis a 7 gotas por minuto.

*Niños a partir de los 12 meses hasta los 12 años:* La bibliografía médica registra el empleo de *Diclofenac* por venoclisis endovenosa en dosis de 0,5-1 mg/kg, diluidos preferentemente en Solución de dextrosa en concentración no mayor de 1 mg/ml, con una muy buena tolerancia, sugiriendo una satisfactoria relación riesgo/beneficio.

El control del dolor postoperatorio puede obtenerse con distintos esquemas posológicos. De éstos, los que brindan mejor cobertura analgésica postoperatoria son aquellos en los que se administra una dosis de carga prequirúrgica durante la inducción anestésica (0,5-1 mg/kg en 100 ml de solución dextrosada al 5% o solución fisiológica a administrar por venoclisis en 1 hora) y una dosis postquirúrgica de mantenimiento (1-2 mg/kg de peso en 500 ml de solución dextrosada al 5% o solución fisiológica a administrar por venoclisis en 12 ó 24 horas).

#### **Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

##### Aspirina:

Administración concomitante desaconsejada debido al efecto aditivo de irritación gástrica de la aspirina. Asimismo no se puede descartar la posibilidad de una disminución de los efectos farmacológicos, interacción documentada para otros AINEs, en relación con su desplazamiento de la unión proteica y aumento de su metabolización.

##### Anticoagulantes:

Si bien los estudios no han mostrado que *Diclofenac* interactúa con anticoagulantes del tipo de la warfarina, se recomienda precaución, ya que tal interacción ha sido comprobada con otros AINEs. Debido a que las prostaglandinas desempeñan un rol importante en la hemostasia y los AINEs a su vez afectan la función plaquetaria, el tratamiento anticoagulante oral concomitante con todos los AINEs, 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 AINEs, 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 AINEs, 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 afecta significativamente los niveles máximos ni los valores de ABC de *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 con diversos fármacos, entre ellos, ácido salicílico, tolbutamida, prednisolona o warfarina; benzilpenicilina, ampicilina, oxacilina, clortetraciclina, doxiciclina, cefalotina, eritromicina y sulfametoxazol.

#### Interacciones con Pruebas de Laboratorio

##### *Efectos sobre la coagulación sanguínea:*

Todo fármaco inhibidor de la prostaglandinsintetasa, incluido el *Diclofenac*, 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 *Diclofenac* parecen carecer de importancia clínica; no obstante se recomienda una cuidadosa observación a fin de detectar eventuales alteraciones significativas.

#### **Uso en embarazo y lactancia:**

No existen estudios adecuados en mujeres embarazadas.

#### Embarazo:

Especialmente en la última etapa del embarazo, debe contraindicarse el uso tanto de *Diclofenac* como de otros fármacos inhibidores de la síntesis de prostaglandinas debido a que pueden producir disminución de la contractilidad uterina y cierre prematuro del conducto arterioso en el feto.

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.

#### 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 AINEs, 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.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/ maquinarias:**

No se han reportado hasta el momento

### **Sobredosis:**

La sobredosificación puede ocasionar un incremento en la incidencia o severidad de alguna de las reacciones adversas conocidas del *Diclofenac*:

La dosis de *Diclofenac* debe ser siempre individualizada, a la dosis efectiva menor, para minimizar los posibles efectos adversos de la misma.

En caso de sobredosis aguda sumado a lo comentado anteriormente, la diuresis forzada puede teóricamente ser beneficiosa, ya que la droga es excretada en la orina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

DIOXAFLEX contiene como principio activo *Diclofenac*, nombre químico 2-[(2,6diclorofenil) amino]fenil]acetato de sodio, 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-hidroieicosatetraenoico (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 del dolor, bloqueando la generación del impulso a nivel periférico. Asimismo se postula una acción central, de mecanismo no opioide, a nivel hipotalámico.

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.

### **Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

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  $263 \pm 56$  ml/min. El tiempo medio de eliminación es de 1-2 horas.

Alrededor de 20 minutos después de la inyección IM de 75 mg de *Diclofenac*, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas promedio del orden de 2,5 mcg/ml. Dichas concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis administrada.

La administración por venoclisis de *Diclofenac* 75 mg durante 2 horas, permite obtener concentraciones plasmáticas máximas de 1,9 mcg/ml. Si la administración IV es más rápida, se alcanzan concentraciones mayores en relación a perfusiones más lentas en las que las concentraciones plasmáticas alcanzan a las 3 o 4 horas una meseta, donde los valores son proporcionales a la velocidad de perfusión. En compensación, una vez alcanzado el pico plasmático, las concentraciones retornan rápidamente a valores similares a los obtenidos tras una administración IM o de comprimidos gastrorresistentes o supositorios.

Las áreas bajo la curva obtenidas luego de la administración IV o IM son cerca de dos veces mayores que las obtenidas tras la administración oral o rectal de dosis equivalentes (probablemente debido al metabolismo de la droga en su primer pasaje hepático).

*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-hidroxidiclofenac y constituye aproximadamente el 40% de la dosis total excretada. Otros tres metabolitos del *Diclofenac* (3-hidroxi, 5-hidroxi, 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.

#### Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad:

Estudios a largo plazo de carcinogenicidad en ratas a las que se administró *Diclofenac Sódico* a más de 2 mg/kg/día han revelado no incrementar 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 anormalidad nuclear; administrado a ratas machos y hembras a una dosis de 4 mg/kg/día no afectó la fertilidad.

#### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede

**Fecha de aprobación / revisión del texto:** 30 de noviembre de 2016.