

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	Dioxaflex ® Plus
Forma farmacéutica:	Inyección IM
Fortaleza:	-
Presentación:	Estuche por 3 ó 6 ampolletas de vidrio ámbar con 3 mL cada una.
Titular del Registro Sanitario, país:	LABORATORIOS BAGÓ, S.A., LA HABANA, CUBA.
Fabricante, país:	LABORATORIOS BAGÓ S.A., BUENOS AIRES, ARGENTINA.
Número de Registro Sanitario:	M-11-126-M01
Fecha de Inscripción:	2 de agosto de 2011
Composición:	
Cada ampolleta contiene	
Diclofenaco sódico	75,00 mg
Mesilato de pridinol	2,20 mg
Polietilenglicol	
Glicerina	
Agua para inyección	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 25 °C. No refrigerar.

Indicaciones terapéuticas:

Procesos inflamatorios dolorosos asociados a contracturas musculares.

Afecciones reumáticas articulares y extraarticulares.

Fibrositis.

Mialgias.

Lumbalgias.

Ciatalgias.

Tortícolis.

Traumatismos.

Esguinces.

Contraindicaciones:

Antecedentes de alergia a alguno de los componentes de la formulación.

Úlcera gastrointestinal activa.

Insuficiencia hepática y/o renal severa.

Niños menores de 12 años.

Pacientes asmáticos con antecedentes de precipitación de ataques agudos de asma, rinitis o urticaria por parte de ácido acetilsalicílico u otros fármacos con acción inhibitoria sobre la síntesis de prostaglandinas.

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.

Embarazo y lactancia.

Precauciones:

Generales

Dioxaflex Plus no debe ser usado concomitantemente con otros productos que contengan los mismos principios activos u otros de la misma clase terapéutica (AINE, miorelajantes).

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 Diclofenaco, 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 Diclofenaco 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 Diclofenaco 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 Diclofenaco.

Debido a que los metabolitos del Diclofenaco 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 Diclofenaco 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 sintetasa del precursor porfirínico, ácido delta aminolevulínico.

Meningitis aséptica

Como con otros AINE se ha observado en muy raras ocasiones meningitis aséptica con fiebre y coma en pacientes tratados con Diclofenaco. 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 Diclofenaco, 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 Diclofenaco no debe administrarse a pacientes con esta sensibilidad a la aspirina y debe utilizarse con precaución en todos los pacientes con asma preexistente.

Efecto sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria

Los pacientes que presenten mareos, otros síntomas a nivel del sistema nervioso o alteraciones visuales, no deben conducir vehículos ni operar maquinaria durante la duración del tratamiento.

Otras precauciones

La actividad farmacológica del Diclofenaco 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, durante el tratamiento, se debe discontinuar el mismo 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.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

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 Diclofenaco, por la posibilidad de generarse enfermedad úlcero-péptica y hemorragias digestivas y perforaciones, aún en ausencia de síntomas característicos previos del tracto digestivo superior; asimismo, pueden exacerbarse las enfermedades intestinales inflamatorias, como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa.

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 este grupo poblacional.

Para evitar el riesgo potencial de producir un efecto adverso gastrointestinal se debe utilizar la menor dosis posible por el menor período de tiempo necesario.

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 crónico con Diclofenaco.

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.

Reacciones anafilactoides

Como ocurre con otros AINE, las reacciones anafilactoides pueden ocurrir en pacientes sin exposición anterior a los componentes del producto.

No se recomienda su administración a pacientes con alergia a la aspirina o a otros AINE.

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 otros 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 contraindica la administración de AINE, debido al riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso.

Efectos adversos locales

Con el uso de Diclofenaco en forma inyectable pueden llegar a presentarse efectos adversos en el sitio de inyección (ver "Efectos indeseables").

Efectos indeseables:

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.

Durante el período de investigación clínica y a través del uso terapéutico, se han reportado para los principios activos del producto diversas reacciones adversas:

Diclofenaco

La bibliografía registra a nivel mundial, las siguientes reacciones adversas durante el uso de Diclofenaco.

(La expresión "ocasionales" indica una frecuencia de reacciones adversas mayor del 1% y hasta el 10%; "raras" entre 0,001% y 1%; "aisladas", menor del 0,001%).

Digestivas

Ocasionales: epigastralgia, náuseas, vómitos, diarrea, calambres abdominales, dispepsia, flatulencia, anorexia.

Raras: hemorragia gastrointestinal, hematemesis, melena, úlcera péptica, diarrea sanguinolenta.

Aisladas: colitis hemorrágica inespecífica, exacerbación de colitis ulcerosa o proctocolitis de Crohn, estomatitis aftosa, glositis, lesiones esofágicas, constipación.

Neurológicas

Ocasionales: cefalea, mareos, vértigo.

Raras: somnolencia.

Aisladas: trastornos sensoriales, parestesias, alteraciones de la memoria, desorientación, insomnio, convulsiones, depresión, ansiedad, pesadillas, temblor, reacciones psicóticas.

Sentidos

Aisladas: trastornos visuales, reducción auditiva, tinnitus, trastornos del gusto.

Dermatológicas

Ocasionales: eritema o erupciones cutáneas.

Raras: urticaria.

Aisladas: erupciones ampollares, eccema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell, eritrodermia, caída del cabello, fotosensibilidad, púrpura.

Con el uso de Diclofenaco inyectable, sobre todo en pacientes añosos y/o portadores de diabetes, se ha descrito la aparición de efectos adversos locales (dolor que excepcionalmente evoluciona a abcedación y necrosis).

Renales

Aisladas: insuficiencia renal aguda, hematuria, proteinuria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, necrosis papilar.

Hepáticas

Ocasionales: elevación de las transaminasas.

Raras: hepatitis con o sin ictericia.

Aisladas: hepatitis fulminante.

Hematológicas

Aisladas: trombocitopenia, leucopenia, anemia, agranulocitosis.

Alérgicas

Raras: asma, reacciones sistémicas anafilácticas o anafilactoides, hipotensión.

Cardiovasculares

Raras: edema.

Aisladas: palpitaciones, dolor torácico, hipertensión.

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).

Posología y método de administración:

La dosis se ajustará según criterio médico a las características del cuadro clínico. Como posología media de orientación se aconseja:

Una ampolla, dos veces al día (cada 12 horas), exclusivamente por vía intramuscular profunda, inyectando en forma lenta.

Modo de aplicación

Para disminuir al mínimo los riesgos de molestias en el lugar de inyección o efectos adversos locales, se recomienda cumplimentar cuidadosamente las reglas de aplicación de inyectables, en especial:

Cuidadosa asepsia del sitio de aplicación.

Aplicar lo más profundamente posible.

Inyectar en forma lenta.

Masajear suavemente la zona para facilitar la distribución del líquido.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Diclofenaco

Podría aumentar el efecto de los anticoagulantes orales y la heparina.

Puede aumentar la toxicidad hematológica del metotrexato.

Puede aumentar el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas.

Puede aumentar la concentración plasmática de digoxina y/o litio.

Puede aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina.

Puede disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

Puede disminuir el efecto diurético de la furosemida y las tiazidas.

El uso simultáneo con ácido acetilsalicílico u otros AINE puede ocasionar un incremento en las reacciones adversas.

Se han reportado casos aislados de convulsiones asociadas al uso concomitante de AINE y quinolonas.

Puede interferir la función plaquetaria, modificando algunas pruebas de coagulación.

Pridinol

Los posibles efectos anticolinérgicos pueden hacerse evidentes o intensificarse por la administración concomitante de amantadina, quinidina, antidepresivos tricíclicos o neurolépticos.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

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 Diclofenaco está contraindicado en la última etapa del embarazo.

No hay otra evidencia experimental de teratogenicidad, toxicidad materna ni fetal.

No existen sin embargo, estudios adecuados en mujeres embarazadas.

Lactancia

Debido a las reacciones adversas potencialmente serias 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:

Los pacientes que presenten mareos, otros síntomas a nivel del sistema nervioso o alteraciones visuales, no deben conducir vehículos ni operar maquinaria durante la duración del tratamiento

Sobredosis:

No se han reportado hasta el presente casos de sobredosis no tratada, con la asociación Diclofenaco-Pridinol.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un centro de toxicología.

Propiedades farmacodinámicas:

Diclofenaco

Ejerce un pronunciado efecto antiinflamatorio, analgésico, antirreumático y antipirético, esencialmente debido a la inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas. Estas desempeñan un rol principal en la génesis de la inflamación, del dolor y de la fiebre. En concentraciones equivalentes a las obtenidas en el hombre, el Diclofenaco no inhibe, in vitro, la síntesis de proteoglicanos en el cartílago.

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 Diclofenaco inhibe ambas isoenzimas ciclooxigenasas conocidas actualmente (COX-1 y COX-2). Se ha informado que el Diclofenaco en altas concentraciones inhibe la formación de metabolitos del ácido araquidónico, incluyendo leucotrienos y de ácido 5-hidroxiicosatetraenoico (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. Diclofenaco impide la liberación de enzimas lisosomales a partir de leucocitos polimorfonucleares e inhibe la producción de superóxido y la quimiotaxis leucocitaria.

Existe información la cual sugiere que el alivio del dolor puede ocurrir a través de otros mecanismos que no involucren la inhibición de la síntesis de prostaglandinas; incluyendo efectos antinociceptivos a nivel tanto periférico como central.

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.

En el tratamiento de las enfermedades reumáticas, las propiedades antiinflamatorias y analgésicas del Diclofenaco se expresan a nivel clínico por medio del alivio marcado de manifestaciones tales como el dolor en reposo, en movimiento, el edema y la rigidez matinal de las articulaciones, así como por una mejoría en la capacidad funcional articular.

En los procesos inflamatorios postraumáticos y posoperatorios, el Diclofenaco alivia rápidamente el dolor espontáneo y a la movilización, y reduce el edema de origen inflamatorio ytraumático.

Como se ha puesto en evidencia por medio de estudios clínicos, en procesos dolorosos moderados y severos, de origen no reumático, el Diclofenaco ejerce un marcado efecto analgésico que se manifiesta dentro de los 15-30 minutos de su administración. Igualmente se ha demostrado que el Diclofenaco posee un efecto sintomático benéfico en la crisis de migraña.

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 cierto grado de acción antimuscarínica.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Diclofenaco

Luego de la administración intramuscular se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas en aproximadamente 20 minutos, siendo las mismas proporcionales a las dosis y el área bajo la curva mayor a la obtenida por vía oral al evitar el metabolismo hepático de primer paso. La unión del Diclofenaco 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 en plasma asciende a 263 ± 56 ml/min. El tiempo medio de eliminación es de 1-2 horas.

Diclofenaco 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 Diclofenaco 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-hidroxiclofenac, y constituye aproximadamente el 40% de la dosis total excretada. Otros tres metabolitos (3-hidroxi, 5-hidroxi, 4-5 dihidroxiclofenac) representan alrededor del 10-20% de la dosis eliminada en orina.

La eliminación del Diclofenaco 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 Diclofenaco se mantienen constantes después de la administración repetida en pacientes sanos, pero en pacientes con insuficiencia renal la droga 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 de la droga 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 ^{14}C -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 ^{14}C -Pridinol y comprobar que, a los 30 minutos, su concentración es mayor en tejidos que en plasma.

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

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

Los envases y remanentes no usados deben desecharse en forma segura, fuera del alcance de los niños, cumpliendo normas vigentes si las hubiera.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de diciembre de 2017.