

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	DIOXAFLEX PROTECT®
Forma farmacéutica:	Cápsula
Fortaleza:	
Presentación:	Estuche por 1 ó 3 blísteres de OPA-AL-PVC/AL con 10 cápsulas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	LABORATORIOS BAGÓ S.A., La Habana, Cuba.
Fabricante, país:	LABORATORIOS BAGÓ S.A., Buenos Aires, Argentina. Planta Elaboradora, La Plata, Argentina.
Número de Registro Sanitario:	055-18D3
Fecha de Inscripción:	7 de agosto de 2018
Composición:	
Cada cápsula contiene:	
Diclofenaco sódico	75,00 mg
Omeprazol	10,00 mg
Azúcar	13,000 mg
Esferas de azúcar	54,000 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 25 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento sintomático de la artritis reumatoidea, la artrosis (osteoartritis) y otros procesos inflamatorios en pacientes con un riesgo elevado de desarrollar lesiones gastrointestinales inducidas por AINE.

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la formulación.

Embarazo. Lactancia. Niños.

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

Úlcera gastroduodenal activa.

Insuficiencia hepática o renal severa.

Contiene sacarosa, no administrar en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, mala absorción a la glucosa o galactosa o deficiencia de sacarasa isomaltasa

Precauciones:

Diclofenaco

Generales

No se debe administrar concomitantemente con otros productos que contengan el mismo principio activo 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 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

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.

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, mientras recibe Diclofenaco, 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.

Omeprazol

Pacientes con trastornos de la función renal: No es necesario el ajuste de dosis en estos pacientes.

Pacientes con trastornos de la función hepática: En estos casos se produce un aumento de la vida media plasmática del Omeprazol, pudiendo requerir una adaptación posológica.

Pacientes geriátricos: No es necesario el ajuste de dosis. En estudios de farmacovigilancia de pacientes geriátricos, medicados con inhibidores de la bomba de protones en forma prolongada, y particularmente a altas dosis, se ha observado un discreto aumento en la frecuencia de fracturas óseas. Por ello se aconseja especial control en el uso prolongado de estos productos.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad.

Estudios a largo plazo de carcinogenicidad en ratas a las que se administró Diclofenaco 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 Diclofenaco 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 Diclofenaco 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.

Uso en poblaciones especiales

Uso pediátrico

Esta forma farmacéutica no es adecuada para niños menores de 12 años.

Uso en geriatría

Los pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) constituyen una población de riesgo para las lesiones gastrointestinales inducidas por AINE. Estudios clínicos han confirmado que la asociación con Omeprazol ejerce un efecto preventivo de tales lesiones en este grupo etario.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Diclofenaco

Efectos gastrointestinales asociados al tratamiento con AINE

Pueden generarse enfermedad úlcero-péptica y hemorragias digestivas y perforaciones, aún en ausencia de síntomas característicos previos.

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.

Estudios clínicos han demostrado que la asociación con Omeprazol reduce significativamente la aparición de estas complicaciones gastrointestinales.

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 por precaución 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 u 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 recomienda evitar la administración de AINE, debido al riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso.

Omeprazol

El uso de la medicación, al reducir la secreción ácida gástrica, puede favorecer el sobredesarrollo bacteriano en el tracto gastrointestinal.

Antes y durante el tratamiento con el producto, deben concretarse los procedimientos diagnósticos necesarios para descartar la presencia de una neoplasia gástrica.

Efectos indeseables:

Diclofenaco

Se han descrito las siguientes reacciones adversas en posible relación de causalidad con la administración de Diclofenaco:

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.

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, diplopía, 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.

Omeprazol

Ocasionales (incidencia 1 al 10%):

Generales: Cefalea, astenia, dolor lumbar.

Gastrointestinales: Diarrea/constipación, náuseas, vómitos, dolor abdominal, meteorismo, regurgitación ácida.

Respiratorias: Infección de vías aéreas superiores, tos.

Neurológicas: Mareos.

Dermatológicas: Erupción cutánea tipo *rash*.

Raras (incidencia < 1%):

Generales: Reacciones alérgicas (incluso casos aislados de anafilaxia), fiebre, fatiga, dolor y malestar general, distensión abdominal.

Cardiovasculares: Dolor torácico o angor, taquicardia/bradicardia, palpitaciones, tensión arterial elevada, edema periférico.

Gastrointestinales: Anorexia, colon irritable, cambio en la coloración de la materia fecal, candidiasis esofágica, atrofia mucosa lingual, boca seca. Casos aislados de pólipos gástricos benignos reversibles con la supresión del tratamiento. Reportes aislados de carcinoide gastroduodenal en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison bajo tratamiento prolongado, en probable relación con la enfermedad y no con el fármaco.

Hepáticas: Leve, aisladamente marcado, aumento de transaminasas, gamma-glutamyltranspeptidasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina (ictericia). Aisladamente se ha descrito hepatopatía manifiesta con compromiso variable (necrosis e insuficiencia -a veces de extrema gravedad-; colestasis, encefalopatía).

Pancreáticas: Pancreatitis, algunas de extrema gravedad.

Metabólicas: Hiponatremia, hipoglucemia, aumento de peso.

Musculoesqueléticas: Dolor, debilidad o calambres musculares, artralgias.

Neurológicas: Somnolencia/insomnio, vértigo, parestesias, disestesia hemifacial.

Psiquiátricas: Confusión mental de carácter reversible, depresión, apatía, alteración del sueño, agitación, nerviosismo, ansiedad, alucinaciones (en pacientes con enfermedades graves).

Respiratorias: Epistaxis, dolor faríngeo.

Dermatológicas: Casos aislados de reacciones generalizadas, algunas de gravedad (necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme); púrpura y/o petequias, dermatitis, urticaria, angioedema, prurito, alopecia, xerodermia/hiperhidrosis.

Sensoriales: Tinnitus, alteración del gusto.

Genitourinarias: Nefritis intersticial, infección urinaria, polaquiuria micropiuria, proteinuria, hematuria, glucosuria, creatininemia elevada; dolor testicular, ginecomastia.

Hematológicas: Casos aislados de pancitopenia, agranulocitosis (algunos de extrema gravedad), trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucocitosis.

Posología y método de administración:

La dosis será determinada por el médico en función de la naturaleza y severidad del cuadro. Como posología media de orientación, se aconseja:

1 Cápsula de Dioxaflex Protect cada 12 horas (con desayuno y cena).

Esquema Posológico

DESAYUNO	CENA
1 Cápsula de Dioxaflex Protect	1 Cápsula de Dioxaflex Protect

La duración del tratamiento se determinará según criterio médico de acuerdo al tipo y a la evolución de la afección.

Dosis máxima recomendada: Diclofenaco 150 mg (2 cápsulas por día).

Modo de Administración

Ingerir las cápsulas enteras con una cantidad suficiente de líquido.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Diclofenaco

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

Digoxina, Metotrexato, Ciclosporina

Diclofenaco, al igual que otros AINE, puede afectar las prostaglandinas renales e incrementar las reacciones adversas de ciertos fármacos. La administración de Diclofenaco 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 Diclofenaco 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 Diclofenaco 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 Diclofenaco, 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 Diclofenaco.

En pacientes bajo tratamiento crónico con fenobarbital, se han reportado reacciones adversas por barbitúricos, luego del inicio del tratamiento con Diclofenaco.

Unión a Proteínas

Estudios in vitro no revelan interferencia significativa del Diclofenaco 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 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.

Omeprazol puede aumentar los valores plasmáticos de fosfatasa alcalina, TGP y TGO, al igual que los niveles séricos de gastrina.

Omeprazol

El Omeprazol puede llegar a retardar la eliminación de otros medicamentos que sufren metabolización oxidativa hepática (por ejemplo: diazepam, fenitoína, warfarina) razón por la que deberá evaluarse la posible necesidad de utilizar dosis menores de esos fármacos.

Las concentraciones en plasma de Omeprazol y claritromicina son incrementadas durante la administración simultánea, pero no hay interacción con metronidazol o amoxicilina.

La inhibición de la secreción ácida gástrica puede llegar a interferir en la absorción de medicamentos en los que el pH sea un factor determinante de su biodisponibilidad (p.ej.: ésteres de ampicilina, ketoconazol, sales de hierro, tetraciclinas).

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo, efectos teratogénicos

Los estudios de reproducción que han sido realizados en ratones a los que se les administró Diclofenaco (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 Diclofenaco 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 Diclofenaco debería ser evitado en la última etapa del embarazo.

Los estudios realizados con Omeprazol en animales no han demostrado hasta el momento toxicidad fetal ni efectos teratogénicos.

Parto y alumbramiento

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

Lactancia

Debido a las reacciones adversas potencialmente serias que pueden ocurrir en los lactantes, se deberá discontinuar la lactancia o la administración del producto, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

La sobredosis de Diclofenaco puede ocasionar un incremento en la incidencia o severidad de alguna de las reacciones adversas conocidas.

Se han recibido reportes de sobredosis con Omeprazol en humanos. Las dosis variaron hasta los 2.400 mg (120 veces la dosis usualmente recomendada en la práctica clínica). Las manifestaciones fueron variables, pero incluyeron confusión, somnolencia, visión borrosa, taquicardia, náusea, vómitos, diaforesis, enrojecimiento facial, cefaleas, boca seca, y otras reacciones adversas similares a las vistas en la experiencia clínica normal (ver "EFECTOS INDESEABLES"). Los síntomas fueron transitorios y no se reportaron evoluciones graves cuando se tomó Omeprazol solo. No se conoce un antídoto específico para la sobredosis con Omeprazol. El Omeprazol se une extensamente a las proteínas y por lo tanto no se dializa con facilidad.

Tratamiento orientativo inicial de la sobredosificación

Luego de la cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valoración del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de tóxicos ingeridos y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate: vómito provocado o lavado gástrico, carbón activado, purgante salino (45 a 60 min. luego del carbón), hemodiálisis.

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

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: M01AB55 Derivados del ácido acético y sustancias relacionadas

Diclofenaco

Dioxaflex Protect contiene Diclofenaco Sódico en un microencapsulado gastrorresistente. Es 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 Diclofenaco inhibe ambas isoenzimas ciclo-oxigenasas conocidas actualmente (COX1 y COX2). 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.

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.

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.

Omeprazol

El Omeprazol es un inhibidor selectivo de la bomba de protones. Suprime la secreción de ácido gástrico mediante una inhibición específica del sistema enzimático hidrógeno-adenosintrifosfatasa potásica (H^+ , K^+ -ATPasa) ubicado en la superficie secretoria de las células parietales. De esta manera, inhibe el transporte final de los iones hidrógeno hacia el lumen gástrico. La inhibición comprende tanto a la secreción basal como a la estimulada, independientemente de la fuente del estímulo. Su actividad contra el *Helicobacter pylori* se produce por una inhibición selectiva de la ureasa necesaria para su colonización gástrica.

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

Diclofenaco

Dioxaflex Protect contiene Diclofenaco Sódico en un microencapsulado gastrorresistente que aumenta su tolerabilidad y permite, además, una rápida evacuación gástrica de la sustancia activa, logrando ésta ponerse en contacto con el intestino delgado en forma más precoz, acortando de esta manera, el tiempo de inicio de su absorción intestinal y, por consiguiente, de su acción terapéutica.

Después de la administración oral, la absorción gastrointestinal del Diclofenaco es completa y rápida. Las concentraciones plasmáticas máximas son alcanzadas aproximadamente 160 minutos después de su ingestión. 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 del Diclofenaco 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-hidroxiciclofenaco, y constituye aproximadamente el 40% de la dosis total excretada. Otros tres metabolitos del Diclofenaco (3-hidroxi, 5-hidroxi, 4-5-dihidroxiciclofenaco) 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 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.

Omeprazol

Luego de administración oral, el Omeprazol se absorbe rápidamente. Su biodisponibilidad absoluta es del 30-40% debido a su metabolismo presistémico. Estos valores se incrementan al 100% en pacientes con disfunción hepática crónica debido a la disminución del primer paso hepático. La absorción se realiza en el intestino delgado y se completa a las 3-6 horas; la concentración pico se logra a las 0,5-3,5 horas.

El volumen de distribución promedio del Omeprazol es de 0,3 l/kg. Este valor es similar en sujetos sanos y en pacientes con insuficiencia renal; en ancianos y pacientes con

insuficiencia hepática es algo menor. Se une a las proteínas plasmáticas en un 95% y su biodisponibilidad no depende de la ingesta de alimentos.

La transformación metabólica del Omeprazol se produce en el hígado mediante el sistema enzimático del Citocromo P450 (CYP). Tanto el principal metabolito (hidroxiomeprazol) como el resto no han demostrado tener efectos sobre la secreción ácida.

La vida media de eliminación es de 0,5-1 hora en pacientes con la función hepática normal; en pacientes con disfunción hepática crónica este valor fue de 3 horas.

El 70-77% de la dosis se elimina metabolizada en la orina, mientras un 18-23% lo hace en las heces. No se ha detectado el fármaco inalterado en la orina. La eliminación no se altera en pacientes con la función renal disminuida.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 7 de agosto de 2018.