

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	DIOXAFLEX® (Diclofenaco sódico)
Forma farmacéutica:	Comprimido recubierto
Fortaleza:	50 mg
Presentación:	Estuche por 2, 4 ó 10 blísteres de PVC/PVDC/AL con 10 comprimidos recubiertos cada uno.
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-04-108-M01
Fecha de Inscripción:	28 de julio de 2004
Composición:	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Diclofenaco sódico	50,0 mg
Lactosa monohidratada	28,0 mg
Tartrazina	0,0067 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la humedad.

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:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la formulación. Embarazo. Lactancia. Niños: esta forma farmacéutica no es apta para menores de 12 años. Pacientes con antecedentes de crisis asmáticas, urticaria u otras reacciones alérgicas con la administración de aspirina u otros AINEs. Úlcera gastroduodenal. Insuficiencia hepática o renal severa.

Precauciones:

Previamente a su administración deben adoptarse medidas de precaución adecuadas, teniendo en cuenta si el paciente ha presentado reacciones de hipersensibilidad.

Diverso grado de retención hidrosalina incluso con edemas se ha observado en asociación con el uso de AINEs, por lo que se recomienda precaución, especialmente en pacientes con antecedentes de descompensación cardíaca, hipertensión u otra patología que predisponga a retención hidrosalina.

Los pacientes con mayor riesgo de presentar efectos adversos son aquellos con alteración previa de la función renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, aquel 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 AINEs 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.

Debería evitarse el uso de *Diclofenac* en pacientes con porfiria hepática, dado que, al igual que con otros AINEs, existe la posibilidad de desencadenar crisis de esta patología, presumiblemente a través de la inducción de la sintetasa del precursor porfirínico, ácido delta aminolevulínico.

Como con otros AINEs se ha observado en muy raras ocasiones meningitis aséptica con fiebre y coma en pacientes tratados con *Diclofenac*. 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 *Diclofenac*, deberá considerarse la posibilidad de que ésta se relacione con la administración del fármaco.

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 AINEs, incluso broncoespasmo, el *Diclofenac* no debe administrarse a pacientes con esta sensibilidad a la aspirina y debe utilizarse con precaución en todos los pacientes con asma preexistente.

La actividad farmacológica del *Diclofenac* 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 *Diclofenac*, se debe discontinuar el fármaco y someter al paciente a exámenes oftalmológicos.

En pacientes tratados con AINEs, 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.

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 generarse 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 este grupo poblacional.

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

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 *Diclofenac*.

Como ocurre con otros AINEs, 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.

No se recomienda su administración 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 otros AINEs. Se han reportado reacciones extremadamente graves en tales pacientes.

En casos de enfermedad renal avanzada, todo tratamiento con AINEs debe solamente iniciarse bajo estricto control de la función renal.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

DIOXAFLEX (*Diclofenac*), no debe ser usado concomitantemente con otros productos que contengan el mismo principio activo u otros AINEs.

Pueden presentarse alteraciones en una o más pruebas hepáticas. Estas anomalías de laboratorio pueden progresar, permanecer sin cambios o ser transitorias.

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*:

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.

Posología y modo de administración:

La dosis se establecerá individualmente de acuerdo con el criterio médico y cuadro clínico del paciente.

Adultos y niños mayores de 12 años

Dosis inicial: 1 comprimido de DIOXAFLEX (*Diclofenac*, 50 mg) cada 8 horas.

Dosis de mantenimiento: 1 comprimido de DIOXAFLEX (*Diclofenac*, 50 mg) cada 12 horas.

Dosis máxima: 3 comprimidos de DIOXAFLEX (*Diclofenac*, 150 mg) por día, repartidos en 3 tomas (cada 8 horas).

Los comprimidos 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 y el grado de absorción de la sustancia activa.

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 AINEs 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 AINEs, es probable que se incremente la frecuencia de reacciones adversas, por lo cual se lo desaconseja.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

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 AINEs, 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 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 pueden 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 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 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 del *Diclofenac* 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 síntesis de prostaglandinas puede interferir con la función plaquetaria. 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.

Uso en embarazo y lactancia:

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, particularmente en la última etapa 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.

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 Diclofenac pueda inhibir las contracciones uterinas y demorar el nacimiento.

Debido a las reacciones adversas potencialmente serias que 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 procede

Sobredosis:

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

En caso de sobredosificación, se pueden observar los síntomas siguientes: cefaleas, agitación motora, calambres musculares, irritabilidad, ataxia, vértigos, convulsiones, sobre todo en el niño. Igualmente pueden aparecer dolor epigástrico, náuseas, vómitos, hematemesis, diarrea, úlcera gastroduodenal, trastornos de la función hepática y oliguria.

Tratamiento general de rescate: vómito provocado o lavado gástrico, carbón activado y purgante salino y medidas de soporte general.

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

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

Propiedades Farmacodinámicas:

ATC: M01AB05 Derivados del ácido acético y sustancias relacionadas

DIOXAFLEX contiene como principio activo Diclofenac, nombre químico: ácido 2-(2,6-diclorofenilamino) bencenoacético, 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 Diclofenac en altas concentraciones inhibe la formación de metabolitos del ácido araquidónico, incluyendo leucotrienos y ácido 5-hidroieicosatetraenoico (5-HETE). Además, puede inhibir la migración de leucocitos, incluyendo polimorfonucleares, hacia el sitio de 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.

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 ± 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-hidroxiciclofenac y constituye aproximadamente el 40% de la dosis total excretada. Otros tres metabolitos del Diclofenac (3-hidroxi, 5,-hidroxi, 4,5-dihidroxiciclofenac) 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.

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

No procede

Plazo de validez: 36 meses.

Condiciones de almacenamiento: Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la humedad.

Titular de la autorización, país: Laboratorios Bagó S.A., Cuba.

Fecha de aprobación / revisión texto: 31 de agosto de 2019.