

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	Dioxaflex ® Retard (diclofenaco sódico)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Comprimido recubierto de liberación prolongada
<b>Fortaleza:</b>	100,0 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por un blíster de PVC-PVDC/AL con 20 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.
<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>	M-10-194-M01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	24 de diciembre de 2010
<b>Composición:</b>	Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:
	diclofenaco sódico 100,0 mg
	Lactosa monohidratada 36,0 mg
	NP
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de las crisis de gota, dolor e inflamación asociada a enfermedades reumáticas y otros trastornos musculoesqueléticos. Estos incluyen: artritis reumatoidea, osteoartritis, periartrosis, dolor lumbar, tendinitis, tenosinovitis, bursitis, desgarros, esguinces; alivio del dolor en fracturas; espondilitis anquilosante.

Puede también usarse para aliviar el dolor y la inflamación asociada con cirugía ortopédica, dental y otras intervenciones menores.

Tratamiento de la dismenorrea primaria.

### 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.

Insuficiencia hepática o renal severa.

Contiene lactosa, no administrar en pacientes con intolerancia a la lactosa.

## **Precauciones:**

### **Generales:**

DIOXAFLEX RETARD (Diclofenaco), no debe ser usado 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, aquel 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 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.

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.

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Efectos gastrointestinales asociados al tratamiento con AINE.

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.

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 anormalidades 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 indeseables:**

Reacciones adversas:

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 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.

### **Posología y método 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:

1 comprimido por día.

**IMPORTANTE:** Dado que estos comprimidos han sido fabricados con un sistema especial de liberación controlada, deben ingerirse enteros, sin masticar, sin triturar, ni intentar disolver previamente. Sólo los comprimidos que poseen ranuras pueden ser partidos a fin de ajustar la dosificación.

Los comprimidos pueden ingerirse indistintamente antes, durante o después de comidas ligeras, preferentemente con un vaso de agua o de otra bebida no alcohólica.

La administración conjunta con alimentos generalmente no afecta la absorción en forma significativa.

Uso pediátrico:

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

Uso en geriatría:

Más de 6000 pacientes han sido tratados con Diclofenaco en ensayos clínicos, 31% de los cuales fueron gerontes de más de 65 años de edad.

No hubo diferencias en conjunto observadas entre eficacia, eventos adversos o perfiles cinéticos de gerontes comparados con adultos jóvenes. Como con otros AINE, es probable que los ancianos posean menor tolerancia a las reacciones adversas que los jóvenes.

### **Interacción 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 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, incluyendo 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 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.

### **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 está contraindicado en la última etapa del embarazo.

**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 el Diclofenaco 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 afecta la conducción de vehículos ni la utilización de maquinaria

### **Sobredosis:**

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

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.

Luego de una cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valoración del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de tóxicos ingeridos y descartando las contraindicaciones de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del 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:**

DIOXAFLEX RETARD contiene como principio activo Diclofenaco, nombre químico ácido 2-[(2,6-diclorofenil) amino]fenil]acetato de sodio, un antiinflamatorio no esteroide (AINE) derivado del ácido fenilacético con intensa acción antiinflamatoria y analgésica. Es una formulación en comprimido bicapa de liberación controlada diseñado para provocar una absorción gastrointestinal rápida inicial de Diclofenaco y posteriormente, mantener un nivel plasmático sostenido a partir de una matriz hidrofílica, permitiendo su administración en una sola toma diaria.

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 (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-hidroxi-eicosatetraenoico (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.

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

Después de la administración oral de DIOXAFLEX RETARD, se observa un rápido ascenso de la concentración plasmática de Diclofenaco durante aproximadamente 1 hora; posteriormente continúa ascendiendo más lentamente alcanzando su nivel máximo alrededor de 6 horas después de su ingestión. Luego desciende lentamente, manteniendo niveles plasmáticos significativos a las 12 horas de la administración y aún existen concentraciones plasmáticas de Diclofenaco mensurables a las 18 horas, debido a la formulación de liberación prolongada.

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.

Diclofenaco se concentra en el líquido sinovial superando la concentración plasmática y se elimina lentamente de este fluido a diferencia de su relativamente rápida desaparición del plasma; no se conoce si dicho hecho cumple un rol de importancia en la efectividad del Diclofenaco.

En el líquido sinovial el tiempo medio de eliminación es 3 a 6 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-hidroxiDiclofenaco, y constituye aproximadamente el 40% de la dosis total excretada. Otros tres metabolitos del Diclofenaco (3,-hidroxi, 5,-hidroxi, 4,-5-dihidroxiciclofenac) representan alrededor del 10-20% de la dosis eliminada en orina.

Administrado en comprimidos convencionales, 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.

El clearance sistémico total del Diclofenaco en plasma asciende a  $263 \pm 56$  ml/min. El tiempo medio de eliminación es de 1-2 horas.

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.

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

Los comprimidos deben ingerirse enteros, sin masticar, sin triturar, ni intentar disolver previamente. Sólo los comprimidos que poseen ranuras pueden ser partidos a fin de ajustar la dosificación.

Los comprimidos pueden ingerirse indistintamente antes, durante o después de comidas ligeras, preferentemente con un vaso de agua o de otra bebida no alcohólica.



La administración conjunta con alimentos generalmente no afecta la absorción en forma significativa.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de marzo de 2016.