INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Dioxaflex CB Plus

Diclofenac Sódico 50 mg
Pridinol Mesilato 4 mg
Cápsulas Blandas

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada Cápsula Blanda contiene: Diclofenac Sódico 50 mg, Pridinol Mesilato 4 mg. Excipientes: Polietilenglicol 600, Agua Destilada, Glicerina 85%, Gelatina, Sorbitol / Glicerina Especial, FD & C Azul #1.
Este Medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico, antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Miorrelajante.
Código ATC: M01AB55

INDICACIONES

Procesos inflamatorios dolorosos que cursan con contractura muscular. Afecciones reumáticas articulares y extraarticulares. Fibrositis. Mialgias. Lumbalgias. Ciatalgias. Tortícolis. Traumatismos. Esguinces.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

Diclofenac

Diclofenac Sódico es un compuesto no esteroideo con marcadas propiedades antiinflamatorias y analgésicas. La inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas, que ha sido demostrada experimentalmente, se considera que tiene una importante relación con su mecanismo de acción. Las prostaglandinas desempeñan un papel esencial en la aparición de la inflamación, del dolor y de la fiebre.
El Diclofenac Sódico no suprime in vitro la biosíntesis de proteoglicanos en el cartílago, a concentraciones equivalentes a las que se alcanzan en humanos.
En las afecciones reumáticas, las propiedades antiinflamatorias y analgésicas de Diclofenac proporcionan una respuesta clínica caracterizada por una marcada mejoría de los signos y síntomas, tales como dolor en reposo, dolor en movimiento, rigidez matinal, tumefacción de las articulaciones, así como por una mejora de la capacidad funcional.
En las inflamaciones postraumáticas, Diclofenac alivia y reduce la tumefacción inflamatoria y el edema traumático.
En los ensayos clínicos se ha comprobado el marcado efecto analgésico que proporciona Diclofenac en los estados dolorosos no reumáticos de mediana gravedad y graves. Los estudios clínicos han mostrado asimismo que este medicamento calma los dolores en la dismenorrea primaria.

Pridinol

Pridinol es un derivado del alcohol piperidinpropílico, su efecto farmacológico se desarrolla a través de un mecanismo similar a la atropina que actúa sobre los músculos lisos y estriados. Este efecto se utiliza para el tratamiento de la contractura y el espasmo muscular esquelético de origen tanto central como periférico.
Pridinol alivia las tensiones musculares con mayor facilidad cuanto antes se inicia el tratamiento con miotonolíticos. En los casos de espasmos musculares de larga evolución, en los que también se han producido cambios anatómicos en las fibras musculares, ligamentos y cápsulas articulares, Pridinol solo puede tener un efecto parcial.

Farmacocinética

Diclofenac

Absorción

Después de la administración oral, la absorción gastrointestinal es completa y rápida. La concentración plasmática máxima media de 1,5 microg/ml (5 micromol/l) se alcanza en promedio a las dos horas de la ingestión oral de 50 mg. Tras la ingestión junto o después de una comida, su paso a través del estómago es más lento que cuando se toma antes, pero la cantidad de sustancia activa absorbida permanece inalterada.
Dado que aproximadamente la mitad de la sustancia activa sufre un efecto de primer paso hepático, tras administración oral o rectal, el área bajo la curva de concentración plasmática (ABC) es aproximadamente la mitad de la obtenida tras administración de la misma dosis por vía parenteral.
El perfil farmacocinético permanece inalterado tras la administración repetida. No se produce acumulación siempre que se respeten los intervalos de dosificación recomendados.

Distribución

El Diclofenac se fija en un 99,7% a proteínas plasmáticas, principalmente a albúmina (99,4%). El volumen aparente de distribución calculado es de 0,12-0,17 l/kg.
El Diclofenac pasa al líquido sinovial, obteniéndose las concentraciones máximas a las 2-4 horas de haberse alcanzado los valores plasmáticos máximos. La vida media aparente de eliminación a partir del líquido sinovial es de 3-6 horas. Dos horas después de alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas, las concentraciones de sustancia activa son ya más elevadas en el líquido sinovial que en plasma y se mantienen más altas durante 12 horas.
En una madre lactante, se han detectado bajas concentraciones de Diclofenac en la leche materna (100 ng/ml). La cantidad estimada que el lactante podría haber ingerido tras alimentarse sería equivalente a 0,03 mg/kg/dosis diaria.

Metabolismo o Biotransformación

La biotransformación del Diclofenac tiene lugar parte por glucuronidación de la molécula intacta, pero principalmente por hidroxilación simple y múltiple y metoxilación, dando lugar a varios metabolitos fenólicos (3'-hidroxi-, 4'-hidroxi-, 5-hidroxi-, 4,5'-dihidroxi- y 3'-hidroxi-4'-metoxiDiclofenac), la mayoría de los cuales se convierten en gran parte en conjugados glucurónidos. Dos de estos metabolitos fenólicos son biológicamente activos, pero en mucho menor grado que el Diclofenac.

Eliminación

El *clearance* sistémico total del Diclofenac del plasma es de 263 + 56 ml/min. La vida media terminal en plasma es de 1-2 horas. Cuatro de los metabolitos, incluyendo los dos activos tienen también vidas medias plasmáticas cortas de 1-3 horas. Uno de los metabolitos, el 3'-hidroxi-4'-metoxiDiclofenac tiene una vida media plasmática mucho más larga, sin embargo, este metabolito es prácticamente inactivo.
Aproximadamente el 60% de la dosis administrada se excreta con la orina como conjugado glucurónido de la molécula intacta y como metabolitos, la mayoría de los cuales son también

convertidos a conjugados glucurónidos. Menos del 1% se excreta como sustancia inalterada. El resto de la dosis se elimina en forma de metabolitos a través de la bilis con las heces.

Linealidad / No linealidad

La cantidad absorbida es linealmente proporcional a la dosis ingerida.

Poblaciones especiales

No se han observado diferencias relevantes en la absorción, metabolismo y excreción en función de la edad.

En pacientes con trastornos renales, no se ha observado acumulación de sustancia activa inalterada, a partir de la cinética de dosis única, cuando se aplica la pauta posológica usual. Con un *clearance* de creatinina <10 ml/min, los niveles plasmáticos calculados en estado estacionario de los metabolitos hidroxi son unas cuatro veces más elevados que en sujetos sanos. Sin embargo, los metabolitos se excretan finalmente a través de la bilis.

En presencia de hepatitis crónica o cirrosis no descompensada, la cinética del Diclofenac no se ve afectada.

Pridinol

La farmacocinética de Pridinol en humanos ha demostrado que, con la administración oral, la concentración máxima en sangre se alcanza después de aproximadamente una hora y que hay una distribución uniforme en el cuerpo. El principio activo Pridinol se excreta en gran medida dentro de las 24 horas luego de su administración. Esto tiene lugar a través de los riñones, en parte en forma inalterada y en parte como glucurónido y sulfato conjugado.

Datos preclínicos de seguridad

Diclofenac

Los datos preclínicos obtenidos de estudios de toxicidad aguda y repetida, así como de estudios de genotoxicidad y carcinogénesis parecen indicar que el Diclofenac no presenta un riesgo específico para humanos a las dosis terapéuticas utilizadas. En los estudios preclínicos estándar en animales no hubo evidencia de potencial teratógeno de Diclofenac en ratones, ratas o conejos. Sin embargo, Diclofenac puede afectar negativamente a la gestación y/o desarrollo del embrión / feto en mujeres.

En ratas, Diclofenac no influyó en la fertilidad de los animales genitores, a excepción de un mínimo efecto fetal, a dosis tóxicas maternas. El desarrollo prenatal, perinatal y post-natal de las crías no se vio afectado. Sin embargo, el Diclofenac puede alterar la fertilidad en mujeres.

La administración de AINE, incluido Diclofenac, inhibe la ovulación en conejos, la implantación y placentación en ratas, y produce el cierre prematuro del conducto arterial en ratas preñadas. Diclofenac, a dosis tóxicas maternas, se ha asociado en ratas a distocia, gestación prolongada, disminución de la supervivencia fetal y retraso del crecimiento intrauterino. Los mínimos efectos de Diclofenac en la reproducción y parto así como en la constricción del conducto arterial en el útero son consecuencias farmacológicas de esta clase de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas

Pridinol

La toxicidad aguda se investigó en estudios sobre varias especies animales. La LD50 fue de 250 mg/kg en ratones después de la administración oral y de 446 mg/kg en ratas luego de la administración subcutánea. En un estudio de toxicidad crónica de 6 meses en ratas, no se observaron efectos tóxicos a dosis de 5 a 20 mg/kg/día.

No se observaron efectos teratogénicos en ratones tratados con una dosis de 25 mg/kg/día de Pridinol.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis se adaptará según criterio médico en función de la naturaleza y severidad del cuadro clínico del paciente. Como posología habitual de orientación se aconseja:
1 Cápsula Blanda de **Dioxaflex CB Plus** dos veces por día (cada 12 horas).
La duración del tratamiento se determinará según criterio médico de acuerdo al tipo y a la evolución de la afección.
Modo de administración: ingerir las Cápsulas Blandas con una cantidad suficiente de líquido, de preferencia antes de las comidas.

CONTRAINDICACIONES

Dioxaflex CB Plus está contraindicado en:

- Hipersensibilidad conocida al Diclofenac, al Pridinol o a alguno de los excipientes de la formulación.
- Al igual que otros AINE, Diclofenac está también contraindicado en pacientes en los que la administración de ácido acetilsalicílico u otros AINE pueda desencadenar asma, angioedema, urticaria o rinitis aguda (es decir, reacciones de reactividad cruzada inducidas por AINE).
- Pacientes con enfermedad de Crohn activa.
- Pacientes con colitis ulcerosa activa.
- Pacientes con insuficiencia hepática grave.
- Pacientes con insuficiencia renal grave.
- Pacientes con desórdenes de la coagulación.
- Úlcera /hemorragia/perforación gastrointestinal activa.
- Insuficiencia cardíaca congestiva establecida (clasificación funcional II-IV de la escala de *New York Heart Association* -NYHA-), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.
- Glaucoma.
- Hipertrofia prostática.
- Retención urinaria.
- Obstrucción gastrointestinal.
- Taquiarritmia.
- Embarazo.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Diclofenac

Las reacciones adversas pueden reducirse si se utiliza la menor dosis eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.
Se debe evitar la administración concomitante de Diclofenac con otros AINE incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX2) ante la falta de evidencia de efectos sinérgicos y los efectos adversos potenciales aditivos.
Se ha de tener precaución con los ancianos debido a sus condiciones médicas. En concreto sobre el paciente anciano frágil o con bajo peso corporal, donde se recomienda utilizar la dosis menor efectiva.
Al igual que con otros AINE, con Diclofenac pueden aparecer raramente reacciones alérgicas, inclusive reacciones anafilácticas o anafilactoides, aunque no haya habido exposición previa al medicamento. Las reacciones de hipersensibilidad también pueden evolucionar a un síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede provocar un

infarto de miocardio. Los síntomas iniciales de estas reacciones pueden consistir en dolor torácico asociado a una reacción alérgica al Diclofenac.
Al igual que otros AINE, Diclofenac puede enmascarar los signos y síntomas de una infección debido a sus propiedades farmacodinámicas.

Riesgos gastrointestinales

Durante el tratamiento con AINE, entre los que se encuentra el Diclofenac, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos. El riesgo es mayor en los ancianos. Si se produjera una hemorragia gastrointestinal o una úlcera en pacientes en tratamiento con Diclofenac, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.
Al igual que con los demás AINE, se ha de tener precaución cuando se prescriba Diclofenac en pacientes con síntomas indicativos de alteraciones gastrointestinales o con antecedentes de úlcera gástrica o intestinal, hemorragias o perforación. El riesgo de hemorragia gastrointestinal es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINE, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación. En los ancianos aumenta la frecuencia de reacciones adversas de los AINE en especial hemorragias gastrointestinales y perforación, que pueden terminar en muerte. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor efectiva. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (por ejemplo misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal.
Se debe advertir a los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, y en especial a los ancianos que comuniquen inmediatamente al médico cualquier síntoma abdominal infrecuente (especialmente los de sangrado gastrointestinal) durante el tratamiento y en particular en los estadios iniciales.
Se debe recomendar una precaución especial a aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los corticoides sistémicos, anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos, los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico y antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.
Si se produjera una hemorragia gastrointestinal o una úlcera en pacientes en tratamiento con Diclofenac, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.
Los AINE deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, pues podrían exacerbar dicha patología.
Los AINE, incluido el Diclofenac, pueden aumentar el riesgo de fuga anastomótica gastrointestinal. Se recomienda una vigilancia médica estrecha y precaución cuando se utilice Diclofenac después de una intervención quirúrgica gastrointestinal.

Riesgos cardiovasculares o cerebrovasculares

Se debe tener una precaución especial en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca (clasificación I de NYHA), ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE.
Datos procedentes de ensayos clínicos y los datos epidemiológicos indican de forma consistente un incremento en el riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (por ejemplo infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) asociado al uso de Diclofenac, particularmente a dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos a largo plazo.

Los pacientes que presenten insuficiencia cardíaca congestiva (clasificación I de NYHA) y los pacientes con factores de riesgo cardiovascular (por ejemplo, hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes *mellitus*, hábito tabáquico) sólo se deben tratar con Diclofenac tras una cuidadosa consideración y a dosis no mayores a 100 mg diarios de Diclofenac Sódico, en el caso de tratamientos de más de 4 semanas. Dado que los riesgos cardiovasculares de Diclofenac pueden incrementarse con la dosis y la duración del tratamiento, se debe utilizar la dosis diaria eficaz más baja y la duración del tratamiento más corta posible. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuación del tratamiento y la respuesta al mismo, especialmente cuando el tratamiento dura más de 4 semanas.

Los pacientes deben estar atentos ante signos y síntomas de acontecimientos trombóticos arteriales graves (por ejemplo, dolor de pecho, respiración entrecortada, debilidad, dificultad para hablar), qué puede suceder sin previo aviso. En tales casos, los pacientes deben saber que tienen que acudir inmediatamente al médico.

Efectos hematológicos

El tratamiento con Diclofenac sólo se recomienda durante un breve período de tiempo. Pero si se administra Diclofenac durante un período más prolongado, es aconsejable, como ocurre con otros AINE, efectuar recuentos hemáticos.

Como otros AINE, Diclofenac puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria. Los pacientes con problemas de hemostasia deben ser cuidadosamente controlados.

Efectos respiratorios (asma pre-existente)

En pacientes con asma, rinitis alérgica estacional, inflamación de la mucosa nasal (pólipos nasales), enfermedad pulmonar obstructiva crónica o infecciones crónicas del tracto respiratorio (especialmente si están unidos a síntomas similares a la rinitis alérgica), son más frecuentes que en otros pacientes las reacciones por AINE como exacerbaciones de asma (también llamado intolerancia a analgésico / asma por analgésicos), edema de Quincke o urticaria. Por tanto se recomienda precaución especial en estos pacientes (estar preparado para emergencias). Esto también es aplicable a pacientes que son alérgicos a otras sustancias, por ejemplo con reacciones cutáneas, prurito o urticaria.

Riesgos de reacciones cutáneas graves

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara, menor de un caso cada 10000 pacientes, en asociación con la utilización de AINE. Parece que los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento: la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Debe suspenderse inmediatamente la administración de Diclofenac ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

Riesgos de reacciones hepáticas

Los pacientes con insuficiencia hepática que se les ponga en tratamiento con Diclofenac deberán monitorizarse porque podría empeorar su situación.

Los AINE, incluido el Diclofenac, pueden producir una elevación de las enzimas hepáticas. Durante el tratamiento prolongado con Diclofenac debería controlarse la función hepática como medida de precaución. Si las pruebas de función hepática muestran anormalidades que persisten o empeoran, si aparecen signos y síntomas clínicos de desarrollo de enfermedad hepática o si se presentan otros síntomas (por ejemplo, eosinofilia, *rash*) deberá interrumpirse el tratamiento. Puede aparecer una hepatitis sin síntomas prodrómicos. En pacientes con porfiria, Diclofenac puede desencadenar un episodio agudo.

Efectos renales

Debido a que se han comunicado casos de retención de líquidos y edema asociado al tratamiento con AINE, incluido el Diclofenac, se deberá tener especial precaución en los pacientes con función cardíaca o renal alteradas, antecedentes de hipertensión, en personas de edad avanzada, en los pacientes que están siendo tratados concomitantemente con diuréticos o con otros medicamentos que puedan afectar la función renal de forma significativa y en aquellos con depleción sustancial del volumen extracelular por cualquier causa, por ejemplo en la fase pre o postoperatoria de intervenciones quirúrgicas mayores. Por lo tanto, como medida cautelar, se recomienda controlar la función renal cuando se administra Diclofenac en tales casos. El cese del tratamiento suele ir seguido de la recuperación hasta el estado previo al mismo.

Uso en pacientes de edad avanzada

Los ancianos sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINE y concretamente hemorragias y perforaciones gastrointestinales que pueden ser mortales. Además, pueden causar retención de líquidos, pudiendo producir complicaciones cardiovasculares y reducción de la eficacia de los tratamientos antihipertensivos. Asimismo, y teniendo en cuenta las medidas básicas de precaución médica, se requiere especial precaución en pacientes ancianos frágiles o con bajo peso corporal.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de este medicamento en niños y adolescentes menores de 14 años.

Pridinol

El medicamento debe utilizarse con precaución en ancianos y en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática grave, ya que pueden presentarse niveles sanguíneos más elevados y/o duraderos.

En pacientes que sufren de hipotensión, puede aumentar el riesgo de problemas circulatorios (desmayos). En estos pacientes sería conveniente administrar las Cápsulas Blandas siempre con el estómago lleno.

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

Diclofenac

- *Litio:* si se usa concomitantemente, Diclofenac puede aumentar la concentración plasmática de litio. Se recomienda el control de los niveles séricos de litio.
- *Digoxina:* si se usa concomitantemente, Diclofenac puede aumentar las concentraciones plasmáticas de digoxina. Se recomienda el control de los niveles séricos de digoxina.
- *Antagonistas del calcio (isradipino, verapamilo):* hay estudios en los que se ha registrado una disminución en su eficacia terapéutica por acción de Diclofenac.
- *Fármacos antihipertensivos:* como otros AINE, el uso de Diclofenac concomitantemente con diuréticos o fármacos antihipertensivos (por ejemplo beta-bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina -IECA-), puede disminuir la acción antihipertensiva de estos fármacos, debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Por tanto, el tratamiento deberá administrarse con precaución y los pacientes, especialmente los de edad avanzada, deberán controlar periódicamente su presión arterial. Los pacientes deberán estar convenientemente hidratados y deberá considerarse el control de la función renal después de instaurar el tratamiento concomitante y de forma periódica después, particularmente en el caso de los diuréticos y de IECA debido al aumento de riesgo de nefrotoxicidad.
- *Fármacos que pueden causar una hiperpotasemia:* el tratamiento concomitante con fármacos ahorradores de potasio, ciclosporina, tacrolimus o trimetoprima puede asociarse con un aumento de los niveles de potasio, lo cual hace necesaria la monitorización frecuente.

- *Otros AINE y corticosteroides:* la administración concomitante de Diclofenac y otros AINE o corticosteroides puede aumentar la aparición de efectos indeseados gastrointestinales.
- *Anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios:* se recomienda precaución dado que la administración concomitante podría aumentar el riesgo de hemorragia. Pese a que las investigaciones clínicas no parecen indicar que el Diclofenac afecte a la acción de los anticoagulantes, existen informes que señalan un mayor riesgo de hemorragia en pacientes con un tratamiento concomitante de Diclofenac y anticoagulantes. Por tanto, se recomienda una cuidadosa vigilancia de estos pacientes.
- *Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):* pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal.
- *Antidiabéticos:* los ensayos clínicos han demostrado que Diclofenac puede administrarse junto con antidiabéticos orales sin que influya sobre su efecto clínico. Sin embargo, se han notificado casos aislados de efectos tanto hipoglucémicos como hiperglucémicos con Diclofenac que precisaron modificar la dosis de los antidiabéticos. Por esta razón, se recomienda controlar los niveles de glucosa en sangre como medida de precaución durante el tratamiento concomitante.
- *Metotrexato:* Diclofenac inhibe el *clearance* renal tubular de metotrexato por tanto aumenta los niveles de metotrexato. Se recomienda precaución cuando se administran AINE, incluido el Diclofenac, menos de 24 horas antes o después de un tratamiento con metotrexato, ya que puede elevarse la concentración plasmática de metotrexato y, en consecuencia, aumentar la toxicidad del mismo.
- *Ciclosporina:* Diclofenac al igual que AINE puede aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina, debido al efecto sobre las prostaglandinas renales. Por tanto, debe administrarse a dosis menores que las que se utilizarían en pacientes no tratados con ciclosporina.
- *Antibacterianos:* existen informes aislados de convulsiones que pueden haber sido debidas al uso concomitante de quinolonas y AINE. Hay estudios en los que se ha registrado un incremento de la eliminación de la Ceftriaxona por el Diclofenac.
- *Inhibidores de CYP2C9:* se recomienda precaución cuando se prescribe Diclofenac con inhibidores de CYP2C9 (voriconazol), que incrementan significativamente las concentraciones plasmáticas del Diclofenac debido a la inhibición del metabolismo del Diclofenac.
- *Fenitoína:* cuando se utiliza concomitantemente fenitoína con Diclofenac, se recomienda una monitorización de los niveles plasmáticos de la fenitoína, ya que se espera un aumento en la exposición de fenitoína.
- *Alcohol:* se puede ver potenciada la toxicidad de los antiinflamatorios no esteroideos.
- *Misoprostol:* se puede ver potenciada la toxicidad con antiinflamatorios no esteroideos.
- *Pentazocina:* hay estudios en los que se ha registrado la aparición de ataques convulsivos de tipo tónico-clónico con antiinflamatorios no esteroideos.
- *Resinas de intercambio iónico (colestiramina, colestipol):* hay estudios en los que se ha registrado una reducción de la eficacia terapéutica del Diclofenac por reducción de su absorción.
- *Inductores de CYP2C9:* se recomienda precaución cuando se prescribe Diclofenac con inductores del CYP2C9 (como rifampicina), que pueden dar lugar a un descenso significativo de la concentración plasmática y exposición a Diclofenac.

Pridinol

Pridinol potencia la actividad de los anticolinérgicos, por ejemplo, la atropina.

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Primer y segundo trimestre de la gestación

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente a la gestación y/ o el desarrollo del embrión / feto. Datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de abortos espontáneos, malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas (como los AINE) en etapas tempranas de la gestación. Sin embargo, los datos generales en cuanto a abortos espontáneos no son concluyentes. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se incrementó entre el 1% y el 1,5% aproximadamente. Parece que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, se ha observado un aumento de pérdidas pre- y post-implantación y una mayor letalidad embrio-fetal, cuando se les administra inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. Además, se ha notificado una mayor incidencia de malformaciones, como malformaciones cardiovasculares, en los animales a los que se les ha administrado un inhibidor de las síntesis de prostaglandinas durante el período de la organogénesis.

Durante el primer y segundo trimestre de la gestación, Diclofenac no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza Diclofenac una mujer que intenta quedarse embarazada o durante el primer y segundo trimestre de la gestación, la dosis y la duración del tratamiento deben reducirse lo máximo posible.

Debido a contener Pridinol, **Dioxaflex CB Plus** está contraindicado en el primer trimestre del embarazo.

Tercer trimestre de la gestación

Durante el tercer trimestre de la gestación, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- Toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del conducto arterial e hipertensión pulmonar).
- Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo-hidroamniosis.

Al final del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer a la madre y al neonato a:

- Posible prolongación del tiempo de hemorragia, debido a un efecto de tipo antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas.
- Inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto. Consecuentemente, por contener Diclofenac, **Dioxaflex CB Plus** está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo.

Lactancia

Como otros AINE, Diclofenac pasa a la leche materna, en pequeñas cantidades y no hay datos sobre el paso de Pridinol a la leche humana. Por tanto, no deberá administrarse **Dioxaflex CB Plus** durante la lactancia para evitar efectos indeseados en el lactante.

Fertilidad

Como con otros AINE, el uso de Diclofenac puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que estén intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que estén siendo sometidas a un estudio de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento. No se dispone de datos sobre la influencia de Pridinol en la fertilidad humana.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

La influencia de Diclofenac sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, los pacientes que experimenten trastornos visuales, mareos, vértigo, somnolencia u otros trastornos del sistema nervioso central, mientras estén en tratamiento con **Dioxaflex CB Plus** deberán evitar conducir vehículos o manejar maquinaria.

En relación a los efectos anticolinérgicos visuales del Pridinol se recomienda mayor precaución al conducir vehículos u operar maquinarias.

Pacientes con intolerancia a la lactosa

Por contener lactosa no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas (de ensayos clínicos y/o notificaciones espontáneas o referencias bibliográficas) se clasifican por órganos y sistemas de MedDRA, por orden de frecuencia, las más frecuentes primero. Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad. Además, cada intervalo de frecuencia utiliza la siguiente convención (CIOMS III) para cada reacción adversa: muy frecuentes (1/10), frecuentes (1/100 a <1/10), poco frecuentes (1/1000 a <1/100), raras (1/10000 a <1/1000), muy raras (<1/10000), frecuencia no conocida (no puede estimarse con los datos disponibles).

Diclofenac

Las reacciones adversas que se observan con más frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden producir úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, en algunos casos mortales, especialmente en los ancianos. También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, constipación, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Se ha observado menos frecuentemente la aparición de gastritis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raras: trombocitopenia, leucopenia, anemia (inclusive anemia hemolítica y anemia aplásica), agranulocitosis.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: hipersensibilidad anafiláctica y reacciones anafilactoides (inclusive hipotensión y *shock*).

Muy raras: angioedema (inclusive edema facial).

Trastornos psiquiátricos

Muy raras: desorientación, depresión, insomnio, pesadillas, irritabilidad, trastornos psicóticos.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefalea, mareo.

Raras: somnolencia.

Muy raras: parestesias, alteraciones de la memoria, convulsiones, ansiedad, temblor, meningitis, disgeusia, accidente cerebrovascular.

Trastornos oculares

Muy raras: alteraciones visuales, visión borrosa, diplopía.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: vértigo.

Muy raras: tinnitus, alteración del oído.

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes:* infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, palpitaciones, dolor torácico.

Frecuencia no conocida: síndrome de Kounis

Trastornos vasculares

Muy raras: hipertensión arterial, vasculitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: asma (inclusive disnea).

Muy raras: neumonitis.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, vómitos, diarreas, dispepsia, dolor abdominal, flatulencia, disminución del apetito.

Raras: gastritis, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, diarrea hemorrágica, melena, úlcera gástrica o intestinal (con o sin sangrado o perforación).

Muy raras: colitis (inclusive colitis hemorrágica y exacerbación de la colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn), constipación, estomatitis, glositis, alteración esofágica, enfermedad diafragmática intestinal, pancreatitis.

Frecuencia no conocida: colitis isquémica.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: aumento de las transaminasas séricas.

Raras: hepatitis con o sin ictericia, alteración hepática.

Frecuencia no conocida: hepatitis fulminante, necrosis hepática, insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: erupción.

Raras: urticaria.

Muy raras: dermatitis ampollosas incluyendo el síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), eczema, eritema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, alopecia, reacción de fotosensibilidad, púrpura, púrpura de Henoch-Schoenlein, prurito.

Trastornos renales y urinarios

Muy raras: lesión renal aguda (fallo renal agudo), hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico, nefritis túbulo-intersticial, necrosis papilar renal.

Trastornos generales

Raras: edema.

* La frecuencia refleja los datos de tratamientos prolongados a altas dosis (150 mg/día).

Datos procedentes de ensayos clínicos y los datos epidemiológicos indican de forma consistente un incremento en el riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) asociado al uso de Diclofenac, particularmente a dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos a largo plazo.

Pridinol

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: reacciones de hipersensibilidad, tales como prurito alérgico, eritema, edema de mucosas, disnea.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: inquietud.

Raras: ansiedad, depresión.

Frecuencia no conocida: alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: mareos, cefalea, trastornos del habla.
Raras: alteración de la atención, coordinación anormal, disgeusia
Frecuencia no conocida: temblor, parestesias.
Trastornos oculares
Raras: trastornos de la acomodación, deterioro de la visión.
Frecuencia no conocida: crisis glaucomatociclíticas en glaucoma de ángulo estrecho.
Trastornos cardíacos
Poco frecuentes: taquicardia.
Frecuencia no conocida: arritmia, bradicardia.
Trastornos vasculares
Poco frecuentes: colapso circulatorio, hipotensión.
Trastornos gastrointestinales
Poco frecuentes: dolor abdominal, náuseas, boca seca.
Raras: vómitos, diarrea.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Frecuencia no conocida: debilidad muscular.
Trastornos renales y urinarios
Frecuencia no conocida: trastornos miccionales, retención urinaria aguda en pacientes con hiperplasia prostática benigna.
Trastornos generales
Poco frecuentes: astenia, fatiga.
Frecuencia no conocida: sensación de calor.
Con el uso de Pridinol pueden aparecer los siguientes efectos adversos, especialmente durante la administración concomitante con otros medicamentos anticolinérgicos: sequedad de boca, sed, trastornos visuales transitorios (midriasis, dificultades de acomodación, fotosensibilidad, ligero aumento de la presión intraocular), enrojecimiento y sequedad de la piel, bradicardia seguida de taquicardia, trastornos de la micción, estreñimiento y, muy raramente, vómitos, mareos y marcha inestable.

SOBREDOSIFICACIÓN
Diclofenac
Síntomas
No se conoce un cuadro típico resultado de una sobredosis con Diclofenac.
En caso de sobredosificación, se pueden observar los síntomas siguientes: vómitos, hemorragia gastrointestinal, diarrea, mareos, *tinnitus* o convulsiones. En el caso de sobredosis significativa es posible que se produzca fallo renal agudo y daño hepático.
Tratamiento
Las medidas terapéuticas a tomar en caso de sobredosis aguda con AINE, incluido Diclofenac, consisten en medidas de apoyo y tratamiento sintomático. Estas medidas se deben aplicar en el caso de complicaciones como hipotensión, fallo renal, convulsiones, trastorno gastrointestinal y depresión respiratoria.
Las medidas especiales, como diuresis forzada, diálisis o hemoperfusión son probablemente poco útiles para eliminar los AINE, incluido el Diclofenac, debido a su elevada tasa de fijación proteica y a su extenso metabolismo.
Tras la ingestión de una sobredosis potencialmente tóxica, se deberá considerar la administración de carbón activado y la descontaminación gástrica (por ejemplo, vómitos, lavado gástrico) tras la ingestión de una sobredosis que ponga en peligro la vida del paciente.
Pridinol

En caso de sobredosis o intoxicación accidental, se producen los síntomas típicos de los anticolinérgicos.
Cuando la gravedad de los síntomas lo requiera, el salicilato de fisostigmina intravenoso debe administrarse lentamente.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- *Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,*
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,*
- *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.*

PRESENTACIONES:
Envases conteniendo 10, 15, 20, 30, 60, 90, 100 y 510 Cápsulas Blandas, siendo las dos últimas presentaciones para uso hospitalario exclusivo.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 ºC. Mantener en su envase original. No conservar en heladera.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **DIOXAFLEX CB PLUS** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó – Información de Productos, Dirección Médica: infoproducto@bago.com.ar – 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 50.213.

Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Encapsulado en Av. Márquez Nro. 691. Pdo. de 3 de Febrero. Pcia. de Bs. As.

Bagó
Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.
Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA). La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

Bagó
Ética al servicio de la salud