



Dioxaflex Complex

Diclofenac

Vitaminas B1, B6, B12

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada Comprimido Recubierto contiene: Diclofenac Sódico 50 mg; Mononitrato de Tiamina (Vitamina B1) 48,53 mg; Clorhidrato de Piridoxina (Vitamina B6) 50 mg; Cianocobalamina (Vitamina B12) 250 mcg. Excipientes: Carboximetilcelulosa Reticulada; Metilcelulosa; Anhídrido Silícico Coloidal; Lactosa; Estearato de Magnesio; Amarillo 10 Óxido Férrico; Hipromelosa; Dióxido de Titanio; Triacetina; Maltodextrina; Celulosa Microcristalina c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico. Antiinflamatorio. Antineurítico.

INDICACIONES

Afecciones dolorosas inflamatorias no reumáticas. Enfermedades reumáticas inflamatorias y degenerativas activadas por inflamación: poliartitis crónica, espondilitis anquilosante, artrosis, espondiloartritis, neuralgias, neuritis, cervicalgia, lumbalgia, cialgia, ataque agudo de gota, reumatismo extraarticular.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción Farmacológica

Dioxaflex Complex Comprimidos Recubiertos es una combinación de Diclofenac Sódico y las Vitaminas neurotróficas B1, B6 y B12. Como otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), Diclofenac ejerce un efecto inhibidor sobre la ciclooxigenasa que realiza la transformación del ácido araquidónico en las prostaglandinas, y sobre la lipooxigenasa. Mediante la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas se generan los efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos del Diclofenac.

Las Vitaminas del grupo B cumplen la función de coenzimas de importancia especial en el metabolismo neural, favoreciendo la acción analgésica del Diclofenac.

Farmacocinética

El Diclofenac es absorbido de manera rápida y completa después del pasaje por el estómago. La biodisponibilidad no depende del momento de la ingesta de alimentos. Los valores máximos se alcanzan al cabo de 1-2 horas, más rápido en ayunas que al ingerir una comida. Después de la administración oral los niveles plasmáticos son del orden del 50% de los obtenidos con la misma dosis por vía parenteral.

Las concentraciones plasmáticas terapéuticas se ubican entre 0,7 y 2,0 mg/l.

Se une a las proteínas plasmáticas en un 99% aproximadamente, de manera preponderante a la albúmina.

La vida media plasmática es de aproximadamente 2 horas y su *clearance* plasmático es de 250 ml/min.

Alrededor del 60% de la dosis administrada es excretada por los riñones en forma de metabolitos parcialmente activos y menos del 1% de la dosis se excreta como principio activo inalterado.

Aproximadamente el 30% de la dosis es excretada en forma de metabolitos por las heces.

En los casos de función renal limitada no se produce acumulación del principio activo, dado que se intensifica la excreción biliar. La absorción, el metabolismo y la excreción no dependen de la edad.

Las Vitaminas contenidas en **Dioxaflex Complex** son absorbidas en el ileon por medio de mecanismos de absorción activos y pasivos. La distribución y la eliminación en principio son similares a las de las vitaminas incorporadas con los alimentos.

Datos preclínicos de seguridad

Se realizaron estudios respecto de la toxicidad crónica en ratas, conejos y porcinos. En las ratas las dosis de 9,0 y 13,5 mg/kg/día de Diclofenac produjeron leves daños en la mucosa gástrica y lesiones ulcerosas en el ciego. Durante el tratamiento con 15 mg/kg/día se observó en los conejos características típicas de una microcolestasis primaria y secundaria que indica la existencia de un daño hepático. En los porcinos, 5 mg/kg/día de Diclofenac, dos veces por día también indujo daños en la mucosa gástrica.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Adultos y niños mayores de 12 años

Tratamiento inicial: 1 comprimido recubierto cada 8 horas.

Dosis de mantenimiento: por lo general es suficiente 1 comprimido recubierto cada 12 ó 24 horas. No se debe exceder la dosis máxima de 3 comprimidos recubiertos por día (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

En pacientes de edad avanzada debe procederse con precaución pese a la farmacocinética independiente de la edad.

Modo de administración

Los comprimidos recubiertos deben tomarse sin masticar con abundante líquido junto con las comidas.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a alguno de los componentes del producto. Úlceras gástricas y duodenales, porfirias, diátesis hemorrágica, trastornos de la hemato poiesis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, insuficiencia cardíaca grave. Niños menores de 12 años. Pacientes que hubieran presentado una reacción de hipersensibilidad, como ser asma, reacciones cutáneas o rinitis aguda al ácido acetilsalicílico o a otros medicamentos que inhiben la síntesis de las prostaglandinas.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se puede minimizar la manifestación de efectos no deseados al usar la mínima dosis efectiva a lo largo del periodo más corto posible que sea necesario.

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares

Es necesario realizar una supervisión y un asesoramiento adecuado en pacientes con hipertensión arterial y/o insuficiencia cardíaca descompensada de leve a moderada, dado que se informó de retención de líquido y edemas durante la terapia con AINE.

De los estudios clínicos y datos epidemiológicos se deduce que la administración de Diclofenac, en especial en dosis altas (150 mg/día) y en el marco de un tratamiento prolongado, posiblemente implique un riesgo levemente aumentado de episodios trombóticos arteriales (por ej., infarto de miocardio o accidente cerebrovascular).

Los pacientes con hipertensión arterial de difícil control, insuficiencia cardíaca descompensada, enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular sólo deberían ser tratados con Diclofenac después de una cuidadosa evaluación riesgo-beneficio. También se deberían realizar evaluaciones similares antes de comenzar un tratamiento más prolongado de pacientes en riesgo de presentar episodios cardiovasculares (por ej., hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes *mellitus*, tabaquismo).

En los casos de uso prolongado de **Dioxaflex Complex** se recomienda realizar controles del hemograma, de sangre oculta en materia fecal, como también supervisar la función hepática y renal.

Los pacientes con indicios de úlceras gástricas o intestinales, antecedentes de trastornos gastrointestinales, así como los pacientes con enfermedades renales, cardíacas o hepáticas graves o hipertensión arterial grave requieren una estricta supervisión médica.

Es necesario proceder con precaución en pacientes que padecen de asma, fiebre del heno, pólipos nasales o infecciones crónicas de las vías respiratorias.

Efectos sobre la capacidad de conducir automóviles y de operar maquinarias

Aunque no se pudo comprobar que el medicamento afecte la capacidad de conducir automóviles o de operar maquinarias, no puede excluirse la posibilidad que se vea afectada la capacidad de reacción, dado que Diclofenac puede producir efectos secundarios en el sistema nervioso central (por ej., mareos, cansancio).

Interacciones medicamentosas

La administración concomitante de **Dioxaflex Complex** con otros medicamentos puede producir una potenciación o disminución del efecto.

Potenciación o bien aumento

- de los niveles plasmáticos de litio y digoxina
- del riesgo de una hemorragia gastrointestinal en el caso de un tratamiento simultáneo con glucocorticoides
- de los efectos secundarios de otros AINE
- de la acción de los diuréticos ahorradores de potasio (control del nivel de potasio)
- de la acción de los antiagregantes plaquetarios

Se debería evitar la administración de AINE menos de 24 horas antes o después del tratamiento con metotrexato, de lo contrario pueden aumentar los niveles de metotrexato en sangre e intensificar la toxicidad de esta sustancia.

Debilitamiento o bien reducción

- del efecto de la furosemida y otros diuréticos de asa
- de la acción de los antihipertensivos
- del efecto de la L-dopa debido a la Vitamina B6

Mutua reducción de la concentración de Diclofenac y ácido acetilsalicílico en suero.

La administración concomitante de colchicina, ácido p-aminosalicílico (PAS), neomicina y anti-diabéticos del tipo de las biguanidas inhibe la absorción de la Vitamina B12.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

Estudios a largo plazo de carcinogenicidad en ratas a las que se administró Diclofenac Sódico a más de 2 mg/kg/día han revelado que no se incrementa 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 Diclofenac 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 Diclofenac no mostró actividad mutagénica en distintas pruebas *in vitro* e *in vivo*, incluyendo estudios cromosómicos y de anomalía nuclear; administrado a ratas machos y hembras a una dosis de 4 mg/kg/día no afectó la fertilidad.

Embarazo, efectos teratogénicos

Los estudios de reproducción que han sido realizados en ratones a los que se les administró Diclofenac (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 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 producto 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 Diclofenac debe ser evitado en la última etapa del embarazo. En el primero y segundo trimestre del embarazo sólo se debe administrar **Dioxaflex Complex** en los casos de estricta necesidad y se debería determinar la mínima dosis posible.

Parto y alumbramiento

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 AINE, no es posible descartar totalmente que el Diclofenac pueda inhibir las contracciones uterinas y demorar el nacimiento.

Lactancia

Debido a las reacciones adversas potenciales que el producto 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.

REACCIONES ADVERSAS

Se pueden presentar los siguientes efectos secundarios: trastornos gastrointestinales (por ej., dolores epigástricos, inapetencia, eructos, náuseas, diarrea, hemorragias no visibles), cefaleas, mareos, somnolencia, *tininitus*, eccemas, eritemas, prurito, retención hidrosalina, edema periférico, en especial en pacientes hipertensos.

Poco frecuente: úlceras gastrointestinales con hemorragias graves, incluidos casos de perforación; insomnio, estados de excitación, irritabilidad; reacciones alérgicas como broncoespasmo, urticaria, reacciones sistémicas anafilácticas / anafilactoides; insuficiencia renal (casos aislados de insuficiencia renal aguda), síndrome nefrótico, hemoaturia; hepatitis (ictericia, aumento de las transaminasas), en casos aislados hepatitis fulminante; trastornos de la hematopoyesis (leucopenia, trombocitopenia, anemia aplásica, pancitopenia, púrpura, agranulocitosis), anemia hemolítica.

En casos aislados: alopecia reversible, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell, eritema exudativo polimorfo; convulsiones; trastornos de la visión (visión borrosa, diplopía); trastornos de audición; nefritis intersticial, necrosis papilar.

En relación con el tratamiento con AINE, se reportaron edemas, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca.

SOBREDOSIFICACIÓN

Los síntomas de una sobredosis con Diclofenac se manifiestan con una mayor frecuencia de efectos colaterales gastrointestinales y del sistema nervioso central. El tratamiento es sintomático.

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.

El producto puede presentar un olor característico debido a su contenido de vitaminas.

PRESENTACIÓN: Envase conteniendo 15 Comprimidos Recubiertos oblongos, grabados con DIC, color amarillo.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 55.547.

Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro. 2084/10.

 **Laboratorios Bagó S.A.**
Investigación y Tecnología Argentina

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.