

PROYECTO DE PROSPECTO

Dioxaflex **Diclofenaco Sódico 50 mg** **Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA



FÓRMULA

Cada Comprimido Recubierto contiene: Diclofenaco Sódico 50 mg. Excipientes: Lactosa, Anhídrido Silícico Coloidal, Carboximetilcelulosa Reticulada, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina, Opadry II YS-30-18056 White (*1), Tartrazina, Opadry II YS-19-19054 (*2) Clear.

(*1) Opadry II YS-30-18056 White está compuesto por Lactosa, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Triacetina.

(*2) Opadry II YS-19-19054 Clear está compuesto por Hipromelosa, Maltodextrina, Triacetina.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico, antiinflamatorio y antipirético. Código ATC M01AB05.

INDICACIONES

Procesos inflamatorios agudos y crónicos:

- tratamiento agudo o crónico de signos y síntomas de artrosis (osteoartritis) y artritis reumatoidea u otras enfermedades reumáticas crónicas inflamatorias (por ejemplo: espondilitis anquilosante).
- reumatismo extraarticular.
- dolor musculoesquelético.
- tratamiento sintomático del ataque agudo de gota.
- dolor posquirúrgico y/o postraumático.
- dismenorrea primaria.
- síndrome febril.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

Diclofenaco mediante la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas produce efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos.

Diclofenaco, nombre químico ácido 2-6-aminofenilacético, es un antiinflamatorio no esteroideo derivado del ácido fenilacético. El mecanismo de acción farmacológico resulta en parte de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y de su liberación durante el proceso inflamatorio. Las prostaglandinas desempeñan un papel esencial en el desarrollo de la inflamación, del dolor y de la fiebre. En este sentido, Diclofenaco inhibe ambas isoenzimas

1

LABORATORIOS BAGO S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
C.A.B. 11.022

IF-2019-28777888-APN-DEFA-REMAT
LABORATORIOS BAGO S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

Bagó
Ética al servicio de la salud

ciclooxigenasas conocidas actualmente (COX1 y COX2). Diclofenaco en altas concentraciones inhibe la formación de metabolitos del ácido araquidónico, incluyendo leucotrienos y del ácido 5-hidroxiieicosatetraenoico (5-HETE). Además, puede inhibir la migración de leucocitos, incluyendo leucocitos polimorfonucleares, hacia el sitio de la inflamación e inhibe la agregación plaquetaria inducida por ADP y colágeno. Diclofenaco impide la liberación de enzimas lisosomales a partir de leucocitos polimorfonucleares e inhibe la producción de superóxido y la quimiotaxis leucocitaria.

Su efecto analgésico se relaciona con la disminución de los mediadores de la vía nociceptiva, bloqueando la generación de impulsos a nivel periférico. Asimismo se postula una acción central, de mecanismo no opioide, a nivel hipotalámico.

Posee además un efecto antipirético vinculado con la disminución de la actividad de las prostaglandinas a nivel hipotalámico, en el centro termorregulador, favoreciendo la pérdida de calor.

Diclofenaco 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 Diclofenaco Sódico 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, Diclofenaco alivia y reduce la tumefacción inflamatoria y el edema traumático.

En los ensayos clínicos se ha comprobado el marcado efecto analgésico que proporciona Diclofenaco en los estados dolorosos no reumáticos de mediana gravedad y graves. Los estudios clínicos han mostrado asimismo que Diclofenaco calma los dolores en la dismenorrea primaria.

Farmacocinética

Absorción

Diclofenaco es absorbido de manera rápida y completa después del pasaje por el estómago. La biodisponibilidad no depende del momento de la ingesta de alimentos.

La concentración plasmática máxima media de 1,5 mcg/ml (5 mmol/l) se alcanza en promedio a las dos horas de la ingesta de un comprimido de 50 mg. Tras la ingesta de un comprimido con o después de una comida, su paso a través del estómago es más lento que cuando se toma en ayunas, pero la cantidad de principio activo absorbido permanece inalterado.

Dado que aproximadamente la mitad del principio activo sufre un efecto de primer paso hepático, tras la administración oral, el área bajo la curva de la concentración plasmática (ABC) es aproximadamente la mitad de la obtenida tras la 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

Diclofenaco se une en un 99,7% a las proteínas plasmáticas, principalmente a albúmina (99,4%). El volumen aparente de distribución es de 0,12 - 0,17 l/kg.

Diclofenaco 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, la concentración del principio activo es más elevada en el líquido sinovial que en plasma y se mantiene más alta durante 12 horas.

2

LABORATORIOS BAGO S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA

LABORATORIOS BAGO S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

2019-38777888-APN-3-CA-ANMAT

Bagó
Ética al servicio de la salud

En una madre lactante, se han detectado bajas concentraciones de Diclofenaco en leche materna (100 ng/ml). La cantidad estimada que el lactante puede ingerir tras amamantar sería equivalente a 0,03 mg/kg/dosis diaria.

Metabolismo o biotransformación

La biotransformación de Diclofenaco tiene lugar en 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'-metoxidiclofenaco), 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 Diclofenaco.

Eliminación

El aclaramiento plasmático de Diclofenaco tras la administración sistémica 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 media plasmáticas cortas de 1-3 horas. Uno de los metabolitos, el 3'-hidroxi-4'-metoxidiclofenaco tiene una vida media plasmática mucho más prolongada. 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.

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 del principio activo inalterado, a partir de la cinética de dosis única, cuando se aplica la pauta posológica usual. Con un aclaramiento de creatinina <10 ml/min, los niveles plasmáticos calculados en estado estacionario de los metabolitos hidroxilados 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 Diclofenaco no se ve afectada.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Las reacciones adversas se pueden minimizar utilizando la dosis eficaz más baja durante el período de tratamiento más corto posible para controlar los síntomas (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Como posología media de orientación se aconseja

Adultos y niños mayores de 12 años

Dosis inicial: 1 comprimido de **Dioxaflex** (50 mg) cada 8 horas.

Dosis de mantenimiento: 1 comprimido de **Dioxaflex** (50 mg) cada 12 horas.

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

Modo de administración

Los comprimidos deben ingerirse con suficiente líquido (por ejemplo, un vaso con agua) indistintamente antes, durante o después de comidas ligeras. La administración conjuntamente con comidas abundantes puede disminuir la velocidad de absorción del principio activo.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética de Diclofenaco no se altera en los pacientes de edad avanzada, por lo que no se considera necesario modificar la dosis ni la frecuencia de administración.

Sin embargo, al igual que con cualquier antiinflamatorio no esteroideo (AINE), con Diclofenaco deberán adoptarse precauciones en el tratamiento de estos pacientes, que por lo general son más propensos a presentar reacciones adversas, y que tienen más probabilidad de presentar alteraciones de la función renal, cardiovascular o hepática y de recibir medicación concomitante. Por lo tanto, se recomienda emplear la dosis eficaz más baja en estos pacientes.

Pacientes con factores de riesgo cardiovasculares

Los pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular sólo deben tratarse con Diclofenaco tras una cuidadosa consideración y a dosis de ≤ 100 mg diarios, en el caso de tratamientos de más de 4 semanas (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Insuficiencia renal

Diclofenaco está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver "CONTRAINDICACIONES"). No se han llevado a cabo estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, por lo tanto si bien no se puede hacer ninguna recomendación de ajuste de dosis, se recomienda precaución al administrar Diclofenaco en estos pacientes (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Insuficiencia hepática

Diclofenaco está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver "CONTRAINDICACIONES"). No se han llevado a cabo estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, por lo tanto si bien no se puede hacer ninguna recomendación de ajuste de dosis se recomienda precaución al administrar Diclofenaco en estos pacientes (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

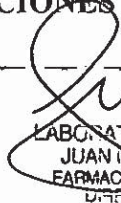
CONTRAINDICACIONES

Diclofenaco no debe administrarse en los siguientes casos:

- hipersensibilidad al Diclofenaco o a alguno de los componentes de la formulación.
- pacientes en los que la administración de ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) haya desencadenado ataques de asma, urticaria o rinitis aguda.
- antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados) relacionados con tratamientos anteriores con AINE.
- úlceras pépticas, hemorragia o perforación gastrointestinal activa.
- pacientes con enfermedad de Crohn activa.
- pacientes con colitis ulcerosa activa.
- pacientes con insuficiencia renal grave.
- pacientes con insuficiencia hepática grave.
- pacientes con desórdenes de la coagulación.
- insuficiencia cardíaca congestiva establecida (clasificación II-IV de NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.
- tercer trimestre de la gestación.
- período de lactancia (ver "Fertilidad, embarazo y lactancia").

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

LABORATORIOS BAGO S.A.
NADINA M. TRYCIUK
FARMACEUTICA
M.B. 11.022


LABORATORIOS BAGO S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

2019-38777888-APN-BAGO-FARMACIA


Ética al servicio de la salud

Generales

Las reacciones adversas pueden reducirse si se utiliza la menor dosis eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

No se debe administrar Diclofenaco concomitantemente con otros productos que contengan el mismo principio activo u otros AINE, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (coxib) debido a la falta de evidencia de efectos sinérgicos y a los efectos adversos potenciales aditivos.

Se debe tener precaución con los pacientes de edad avanzada debido a sus condiciones médicas, especialmente en pacientes de edad avanzada frágil o con bajo peso corporal, donde se recomienda utilizar la menor dosis efectiva.

Al igual que con otros AINE, con Diclofenaco, en casos raros, pueden aparecer reacciones alérgicas, inclusive reacciones anafilácticas o anafilactoides, aunque no haya habido exposición previa al medicamento.

Al igual que otros AINE, Diclofenaco puede enmascarar los signos y síntomas de una infección debido a sus propiedades farmacodinámicas.

Riesgos gastrointestinales

Durante el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, entre los que se encuentra Diclofenaco, 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 pacientes de edad avanzada. Si se produjera una hemorragia gastrointestinal o una úlcera en pacientes en tratamiento con Diclofenaco, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

Al igual que los demás AINE, se debe tener precaución cuando se prescriba Diclofenaco en pacientes con síntomas indicativos de alteraciones gastrointestinales o con antecedentes de úlcera gástrica o intestinal, hemorragias o perforación. Se recomienda una estrecha vigilancia médica de estos pacientes. 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 (ver "CONTRAINDICACIONES"). Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la menor dosis 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 de reacciones adversas gastrointestinales (ver "Interacciones medicamentosas").

Se debe advertir a los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, y en especial a los adultos de edad avanzada, 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 tener especial precaución en 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, antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico y antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ver "Interacciones medicamentosas").

En caso de hemorragia gastrointestinal o de úlcera, interrumpir inmediatamente el tratamiento.

Los AINE deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, pues podrían exacerbar dicha patología.

LABORATORIOS BAGO S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
-A. 11.332


LABORATORIOS BAGO S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2019-38777888-APN--GARANMAT

Ética al servicio de la salud

Riesgos cardiovasculares y cerebrovasculares

Se debe tener especial precaución 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 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 Diclofenaco, particularmente a dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos a largo plazo.

En consecuencia, los pacientes que presenten insuficiencia cardíaca congestiva (clasificación I de NYHA) y los pacientes con factores de riesgo cardiovascular (por ejemplo: hipertensión, hiperlipidemia, diabetes *mellitus*, hábito tabáquico) sólo se deben tratar con Diclofenaco tras una cuidadosa consideración y a dosis ≤ 100 mg diarios, en el caso de tratamientos de más de 4 semanas. Dado que los riesgos cardiovasculares de Diclofenaco 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 dure más de 4 semanas.

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

Efectos hematológicos

El tratamiento con Diclofenaco sólo se recomienda durante un breve período de tiempo. Si se administrase Diclofenaco durante un período más prolongado, es aconsejable, como ocurre con otros AINEs, efectuar recuentos hemáticos.

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

Riesgos de reacciones cutáneas

Se han descrito reacciones cutáneas graves, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara, menor a un caso cada 10000 pacientes, en asociación con la utilización de AINE (ver "REACCIONES ADVERSAS"). 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 Diclofenaco ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

Riesgo de reacciones hepáticas

Pueden presentarse elevación de las enzimas hepáticas. Estas anormalidades de laboratorio pueden progresar, permanecer sin cambios o ser transitorias.

Como ocurre con otros AINE, si las pruebas hepáticas anormales persisten o empeoran, aparecieran signos clínicos y/o síntomas relacionados con enfermedad hepática (por ejemplo: náuseas, vómitos, fatiga, prurito, ictericia, *rash*, eosinofilia), el tratamiento debe ser discontinuado por precaución. Puede en algunos casos evidenciarse una hepatitis sin síntomas prodrómicos.

Durante el tratamiento prolongado con Diclofenaco deberá controlarse la función hepática como medida de precaución.

LABORATORIOS BAGO S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
M.B. 11.10.08

LABORATORIO BAGO S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2019-38777888-APN-10GA-BANMAT

Bago
Ética al servicio de la salud

En los pacientes con insuficiencia hepática que inicien tratamiento con Diclofenaco deberá monitorizarse los niveles de transaminasas hepáticas dado que el tratamiento podría empeorar dicho cuadro hepático.

Efectos respiratorios (asma pre-existente)

En pacientes con asma, rinitis alérgica estacional, inflamación de la mucosa nasal (es decir 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 antiinflamatorios no esteroideos como exacerbaciones de asma (también llamado intolerancia a analgésicos / asma por analgésicos), edema de Quincke o urticaria. Por lo tanto, se recomienda precaución especial en estos pacientes. Esto también es aplicable a pacientes que son alérgicos a otras sustancias, por ejemplo con reacciones cutáneas, prurito o urticaria.

Efectos renales

Debido a que se han comunicado casos de retención de líquidos y edema asociado al tratamiento con AINE, incluido el Diclofenaco, los pacientes con mayor riesgo de presentar efectos adversos, en los que se deberá tener especial precaución, son aquellos con alteración previa de la función renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, antecedentes de hipertensión arterial, pacientes de edad avanzada, pacientes tratados con diuréticos o con otros medicamentos que puedan afectar la función renal de forma significativa y aquellos con depleción sustancial del volumen extracelular por cualquier causa, por ejemplo en la fase pre o posoperatoria de intervenciones quirúrgicas mayores (ver "CONTRAINDICACIONES"). En estos pacientes las prostaglandinas renales tienen un rol de soporte en el mantenimiento de la perfusión renal, por lo cual 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.

Por lo tanto, se recomienda controlar la función renal cuando se administre Diclofenaco en tales casos. La interrupción del tratamiento, suele ir seguido de la recuperación hasta el estado previo al mismo.

Porfiria

Debe 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 síntesis del precursor porfirínico, ácido delta aminolevulínico.

Uso en pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINE, especialmente 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. Se recomienda utilizar en estos pacientes la menor dosis efectiva.

Interacciones medicamentosas

Litio: Diclofenaco puede disminuir la depuración renal de litio y elevar los niveles plasmáticos del mismo, con el consiguiente riesgo aumentado de efectos adversos. Se recomienda el control de los niveles séricos de litio.

Digoxina: si se usa concomitantemente, Diclofenaco puede aumentar las concentraciones plasmáticas de digoxina. Se recomienda el control de los niveles séricos de digoxina.

Fármacos antihipertensivos: al igual que con otros AINE, el uso de Diclofenaco puede disminuir la acción antihipertensiva de fármacos empleados para el tratamiento de la

7

hipertensión arterial como diuréticos, beta-bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Por lo tanto, el tratamiento deberá administrarse con precaución y los pacientes, especialmente los de edad avanzada, deberán controlar periódicamente su presión arterial. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y deberá considerarse el control de la función renal tras instaurar el tratamiento concomitante y de forma periódica. Es particularmente importante en el caso de tratamiento concomitante con diuréticos e IECA, debido al aumento de riesgo de nefrotoxicidad.

Antagonistas del calcio (verapamilo): se ha registrado en algunos estudios una disminución en su eficacia terapéutica por acción del Diclofenaco.

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.

Aspirina, otros AINE y corticosteroides: la administración concomitante de Diclofenaco y otros AINEs o corticosteroides puede aumentar la aparición de reacciones adversas gastrointestinales.

Anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios: se recomienda precaución dado que la administración concomitante podría aumentar el riesgo de hemorragia (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"). Pese a que las investigaciones clínicas no parecen indicar que Diclofenaco afecte la acción de los anticoagulantes, existen informes que señalan un mayor riesgo de hemorragia en pacientes con un tratamiento concomitante de Diclofenaco y anticoagulantes. Por lo tanto, se recomienda una cuidadosa vigilancia de estos pacientes.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): pueden aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Hipoglucemiantes orales: 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. Por esta razón, se recomienda controlar los niveles de glucosa en sangre como medida de precaución durante el tratamiento concomitante.

Metotrexato: Diclofenaco inhibe el aclaramiento renal tubular de metotrexato aumentando la concentración sérica del mismo. Se recomienda precaución cuando se administren agentes no esteroideos, incluido Diclofenaco, menos de 24 horas antes o después de un tratamiento con metotrexato, ya que puede elevarse la concentración plasmática del mismo y, en consecuencia, aumentar su toxicidad.

Ciclosporina: Diclofenaco, al igual que otros AINE, puede producir un aumento de la nefrotoxicidad de la ciclosporina, debido al efecto sobre las prostaglandinas renales. Por lo tanto, debe administrarse a dosis menores que las que se utilizarían en pacientes no tratados con ciclosporina.

Quinolonas: existen informes aislados de convulsiones que pueden haber sido debidas al uso concomitante de quinolonas y AINE.

Ceftriaxona: hay estudios en los que se ha registrado un incremento de su eliminación por el Diclofenaco.

Inhibidores potentes de CYP2C9: se recomienda precaución cuando se prescribe Diclofenaco junto con inhibidores potentes de CYP2C9 (voriconazol), que incrementan significativamente las concentraciones plasmáticas del Diclofenaco debido a la inhibición del metabolismo del mismo.

Fenitoína y fenobarbital: cuando se utiliza concomitantemente fenitoína con Diclofenaco, se recomienda una monitorización de los niveles plasmáticos de la fenitoína, ya que se espera un aumento a la exposición de la misma. En pacientes bajo tratamiento crónico con fenobarbital, se han reportado reacciones adversas por barbitúricos, luego del inicio del tratamiento con Diclofenaco.

Alcohol: se puede ver potenciada la toxicidad de los AINE.

Misoprostol: se puede ver potenciada la toxicidad con AINE.

Resinas de intercambio iónico (colestiramina o colestipol): hay estudios en los que se ha registrado una reducción de la eficacia terapéutica de Diclofenaco por reducción de su absorción.

Pentazocina: Hay estudios en los que se ha registrado la aparición de ataques convulsivos de tipo tónico - clónico con antiinflamatorios no esteroideos.

Datos preclínicos de seguridad

Los datos preclínicos obtenidos de estudios de toxicidad aguda y repetida, así como de estudios de genotoxicidad y carcinogénesis indican que Diclofenaco no presenta un riesgo específico para humanos a las dosis terapéuticas utilizadas. En los estudios preclínicos estándar en animales no hubo evidencia de potencial teratogénico de Diclofenaco en ratones, ratas o conejos. Sin embargo, Diclofenaco puede afectar negativamente la gestación y/o el desarrollo embriofetal en mujeres (ver "Fertilidad, embarazo y lactancia").

En ratas, Diclofenaco no afectó la fertilidad de los animales progenitores, a excepción de un mínimo efecto fetal, a dosis tóxicas maternas. El desarrollo prenatal, perinatal y postnatal de las crías no se vio afectado. Sin embargo Diclofenaco puede alterar la fertilidad en mujeres.

La administración de AINE, incluido Diclofenaco, inhibe la ovulación en conejos, la implantación y placentación en ratas, y produce el cierre prematuro del conducto arterial en ratas preñadas. Diclofenaco, 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 Diclofenaco 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 (ver "CONTRAINDICACIONES" y "Fertilidad, embarazo y lactancia").

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Como con otros AINE, el uso de Diclofenaco 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.

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 embriofetal. Datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto, malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se incrementó entre el 1% y el 1,5% aproximadamente. Es probable que el riesgo aumente con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, se ha observado un aumento de pérdidas pre y post-implementación 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, Diclofenaco no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza Diclofenaco 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.

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 oligohidroamniosis.

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, Diclofenaco, como otros AINE, está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver "CONTRAINDICACIONES").

Lactancia

Como otros AINE, Diclofenaco pasa a la leche materna, en pequeñas cantidades. Debido a las reacciones adversas potencialmente serias que pueden ocurrir en los lactantes, se deberá discontinuar la lactancia o la administración del producto, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias

La influencia de Diclofenaco 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 Diclofenaco deberán evitar conducir vehículos o manejar maquinaria.

Advertencia sobre excipientes

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.

Tartrazina

Este medicamento contiene tartrazina como colorante.

REACCIONES ADVERSAS

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

Las reacciones adversas (de ensayos clínicos y/o notificaciones espontáneas o referencias bibliográficas) se clasifican por órganos y sistemas, por orden de frecuencia, las más

10

LABORATORIOS BAGO S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
Ma. 11.822

LABORATORIOS BAGO S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO: M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

Bago
Ética al servicio de la salud

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 para cada reacción adversa: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) y de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las siguientes reacciones adversas incluyen las comunicadas con distintas formas farmacéuticas de Diclofenaco, tanto en tratamientos a corto como a largo plazo.

Alteraciones de la sangre y del sistema linfático

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

Alteraciones del sistema inmunológico

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

Muy raras: angioedema (inclusive edema facial).

Alteraciones psiquiátricas

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

Alteraciones del sistema nervioso

Frecuentes: cefalea, mareos.

Raras: somnolencia.

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

Alteraciones oculares

Muy raras: alteraciones visuales, visión borrosa, diplopia.

Alteraciones del oído y del laberinto

Frecuentes: vértigo.

Muy raras: tinnitus, alteración del oído.

Alteraciones cardíacas

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

Alteraciones vasculares

Muy raras: hipertensión, vasculitis.

Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastínicas

Raras: asma (inclusive disnea).

Muy raras: neumonitis.

Alteraciones 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), estreñimiento, estomatitis, glositis, alteración esofágica, enfermedad diafragmática intestinal, pancreatitis.

Frecuencia desconocida: colitis isquémica.

Alteraciones hepato biliares

Frecuentes: aumento de las transaminasas séricas.

Raras: hepatitis con o sin ictericia, alteración hepática.

Casos aislados: hepatitis fulminante, necrosis hepática, insuficiencia hepática.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **DIOXAFLEX** 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 y Desarrollo Social de la Nación. Certificado Nro. 36.917.

Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Dispo 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> a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.



Ética al servicio de la salud

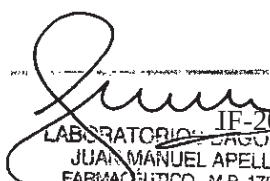
LABORATORIOS BAGÓ S.A.

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.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
M.A. 11.082

IF-2019-38777888-APN--ANMAT
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO


Ética al servicio de la salud



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-13685167- BAGO - Prospectos Comp. Recub. 50 mg - Certificado N36917.pdf

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.15 10:49:04 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.15 10:49:07 -03'00'

PROYECTO DE PROSPECTO

Dioxaflex 75

Diclofenaco Sódico 75 mg

Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada

Industria Argentina

EXPENDIO BAJO RECETA



FÓRMULA

Cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Diclofenaco Sódico 75 mg. Excipientes: Povidona, Anhídrido Silícico Coloidal, Almidón de Maíz, Hipromelosa, Estearato de Magnesio, Lactosa, Opadry II YS-30-18056 White (*).

(*) Opadry II YS-30-18056 White está compuesto por Lactosa, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Triacetina.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico, antiinflamatorio y antirreumático. Código ATC M01AB05.

INDICACIONES

- Tratamiento de los signos y síntomas de artrosis (osteoartritis) y artritis reumatoidea u otras enfermedades reumáticas crónicas inflamatorias (por ejemplo: espondilitis anquilosante) y del reumatismo extraarticular.
- Tratamiento del dolor musculoesquelético.
- Tratamiento sintomático del ataque agudo de gota.
- Tratamiento del dolor e inflamación posquirúrgica y/o postraumática.
- Tratamiento sintomático de la dismenorrea primaria.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

Diclofenaco mediante la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas produce efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos.

Diclofenaco, nombre químico ácido 2-6-aminofenilacético, es un antiinflamatorio no esteroide derivado del ácido fenilacético. El mecanismo de acción farmacológico resulta en parte de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y de su liberación durante el proceso inflamatorio. Las prostaglandinas desempeñan un papel esencial en el desarrollo de la inflamación, del dolor y de la fiebre. En este sentido, Diclofenaco inhibe ambas isoenzimas ciclooxigenasas conocidas actualmente (COX1 y COX2). Diclofenaco en altas concentraciones inhibe la formación de metabolitos del ácido araquidónico, incluyendo leucotrienos y del ácido 5-hidroxicicosatetraenoico (5-HETE). Además, puede inhibir la migración de leucocitos, incluyendo leucocitos polimorfonucleares, hacia el sitio de la inflamación e inhibe la agregación plaquetaria inducida por ADP y colágeno. Diclofenaco

LABORATORIOS BAGO S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
L.M. 11.029

IE-2019-38777888-APN
LABORATORIOS BAGO S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

Bagó
Ética al servicio de la salud

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.

Diclofenaco 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 Diclofenaco sódico 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, Diclofenaco alivia y reduce la tumefacción inflamatoria y el edema traumático.

En los ensayos clínicos se ha comprobado el marcado efecto analgésico que proporciona Diclofenaco en los estados dolorosos no reumáticos de mediana gravedad y graves. Los estudios clínicos han mostrado asimismo que Diclofenaco calma los dolores en la dismenorrea primaria.

Farmacocinética

Absorción

La disponibilidad sistémica del Diclofenaco en comprimidos de liberación prolongada es en promedio de un 82% respecto a la que se alcanza con la misma dosis de comprimidos gastrorresistentes, debido a un efecto de primer paso dependiente de la velocidad de liberación. Como resultado de una liberación más lenta del principio activo a partir de los comprimidos de liberación prolongada, las $C_{máx}$ alcanzadas son menores que las obtenidas con comprimidos gastrorresistentes.

Las concentraciones máximas medias de 0,4 microgramos/ml (1,25 micromol/l) se alcanzan en promedio a las 4 horas de la administración de 1 comprimido de liberación prolongada de Diclofenaco 75 mg.

Los alimentos no ejercen una influencia clínicamente relevante sobre la absorción ni sobre la disponibilidad sistémica de Diclofenaco.

Por otra parte, se registran concentraciones plasmáticas medias de 13 ng/ml (40 nmol/l), al cabo de 24 horas (16 horas) de administrar 1 comprimido de liberación prolongada de Diclofenaco 75 mg. La concentración alcanzada al administrar 75 mg de Diclofenaco en comprimidos de liberación prolongada dos veces al día es aproximadamente 25 ng/ml (80 nmol/l).

Dado que aproximadamente la mitad del principio activo sufre un efecto de primer paso hepático, tras la administración oral, el área bajo la curva de la concentración plasmática (ABC) es aproximadamente la mitad de la obtenida tras la 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

Diclofenaco se une en un 99,7% a las proteínas plasmáticas, principalmente a albúmina (99,4%). El volumen aparente de distribución es de 0,12 - 0,17 l/kg.

Diclofenaco 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, la concentración del principio activo es más elevada en el líquido sinovial que en plasma y se mantiene más alta durante 12 horas.

En una madre lactante, se han detectado bajas concentraciones de Diclofenaco en leche materna (100 ng/ml). La cantidad estimada que el lactante puede ingerir a través de la leche materna sería equivalente a 0,03 mg/Kg/dosis diaria.

Metabolismo o Biotransformación

La biotransformación de Diclofenaco tiene lugar en 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'-metoxidiclofenaco), 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 Diclofenaco.

Eliminación

El aclaramiento plasmático de Diclofenaco tras la administración sistémica 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 media plasmáticas cortas de 1-3 horas. Uno de los metabolitos, el 3'-hidroxi-4'-metoxidiclofenaco tiene una vida media plasmática mucho más prolongada. 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 del principio activo inalterado, a partir de la cinética de dosis única, cuando se aplica la pauta posológica usual. Con un aclaramiento de creatinina <10 ml/min, los niveles plasmáticos calculados en estado estacionario de los metabolitos hidroxilados 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 Diclofenaco no se ve afectada.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Las reacciones adversas a Diclofenaco se pueden minimizar utilizando la dosis eficaz más baja durante el período de tratamiento más corto posible para controlar los síntomas (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Como posología media de orientación se aconseja:

1 comprimido por día en los casos leves y/o en tratamientos prolongados. El horario de administración se adaptará de acuerdo al momento en que la sintomatología es más evidente.

De ser necesario, esta dosis puede aumentarse a 2 comprimidos por día, 1 cada 12 horas.

3

LABORATORIOS BAGO S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
Mé. II.85:

LABORATORIOS BAGO S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

Bago
Ética al servicio de la salud

Modo de administración

Los comprimidos deben ingerirse enteros, sin masticar, con suficiente líquido (por ejemplo, un vaso con agua). Se puede tomar con o sin alimentos, puesto que la comida no influye en el efecto del medicamento.

Si los síntomas son más pronunciados durante la noche o por la mañana, se recomienda tomar los comprimidos preferentemente antes de acostarse.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Debido a la dosis y forma farmacéutica **Dioxaflex 75** no es adecuado para su uso en niños menores de 12 años.

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética de Diclofenaco no se altera en los pacientes de edad avanzada, por lo cual no se considera necesario modificar la dosis ni la frecuencia de administración.

Sin embargo, al igual que con cualquier antiinflamatorio no esteroideo (AINE), con Diclofenaco deberán adoptarse precauciones en el tratamiento de estos pacientes, que por lo general son más propensos a presentar reacciones adversas, y que tienen más probabilidad de presentar alteraciones de la función renal, cardiovascular o hepática y de recibir medicación concomitante. Por lo tanto, se recomienda emplear la dosis eficaz más baja en estos pacientes.

Pacientes con factores de riesgo cardiovasculares

Los pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular solo deben tratarse con Diclofenaco tras una cuidadosa consideración y a dosis de ≤ 100 mg diarios, en el caso de tratamientos de más de 4 semanas (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Insuficiencia renal

Diclofenaco está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver "CONTRAINDICACIONES"). No se han llevado a cabo estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, por lo tanto si bien no se puede hacer ninguna recomendación de ajuste de dosis, se recomienda precaución al administrar Diclofenaco en estos pacientes (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Insuficiencia hepática

Diclofenaco está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver "CONTRAINDICACIONES"). No se han llevado a cabo estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, por lo tanto si bien no se puede hacer ninguna recomendación de ajuste de dosis se recomienda precaución al administrar Diclofenaco en estos pacientes (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

CONTRAINDICACIONES

Diclofenaco no debe administrarse en los siguientes casos:

- hipersensibilidad al Diclofenaco o a alguno de los componentes de la formulación.
- pacientes en los que la administración de ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) haya desencadenado ataques de asma, angioedema, urticaria o rinitis aguda.
- antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados) relacionados con tratamientos anteriores con AINE.
- ulcera péptica, hemorragia o perforación gastrointestinal activa.
- pacientes con enfermedad de Crohn activa.
- pacientes con colitis ulcerosa activa.
- pacientes con insuficiencia renal grave.
- pacientes con insuficiencia hepática grave.

LABORATORIOS BAGO S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
M.A. 11.851

LABORATORIOS BAGO S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO : M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

Bago
Ética al servicio de la salud

- pacientes con desórdenes de la coagulación.
- insuficiencia cardíaca congestiva establecida (clasificación II-IV de NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.
- tercer trimestre de la gestación.
- período de lactancia (ver "Fertilidad, embarazo y lactancia").

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Generales

Las reacciones adversas con Diclofenaco pueden reducirse si se utiliza la menor dosis eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

No se debe administrar Diclofenaco concomitantemente con otros productos que contengan el mismo principio activo u otros AINE, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (coxib) debido a la falta de evidencia de efectos sinérgicos y a los efectos adversos potenciales aditivos.

Se debe tener precaución con los pacientes de edad avanzada debido a sus condiciones médicas, especialmente en pacientes de edad avanzada frágil o con bajo peso corporal, donde se recomienda utilizar la menor dosis efectiva.

Al igual que con otros AINE, con Diclofenaco, en casos raros, pueden aparecer reacciones alérgicas, inclusive reacciones anafilácticas o anafilactoides, aunque no haya habido exposición previa al medicamento.

Al igual que otros AINE, Diclofenaco puede enmascarar los signos y síntomas de una infección debido a sus propiedades farmacodinámicas.

Riesgos gastrointestinales

Durante el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, entre los que se encuentra Diclofenaco, 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 pacientes de edad avanzada. Si se produjera una hemorragia gastrointestinal o una úlcera en pacientes en tratamiento con Diclofenaco, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

Al igual que los demás AINE, se debe tener precaución cuando se prescriba Diclofenaco en pacientes con síntomas indicativos de alteraciones gastrointestinales o con antecedentes de úlcera gástrica o intestinal, hemorragias o perforación. Se recomienda una estrecha vigilancia médica de estos pacientes. 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 (ver "CONTRAINDICACIONES"). Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la menor dosis 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 de reacciones adversas gastrointestinales (ver "Interacciones medicamentosas").

Se debe advertir a los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, y en especial a los adultos de edad avanzada, 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 tener especial precaución en aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los

5

LABORATORIOS BAGO S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
M.B. 11:029

IF-2019-38777888-APN-03/AG-ANMAT
LABORATORIOS BAGO S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

Bago
Ética al servicio de la salud

corticoides sistémicos, anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos, antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico y antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ver "Interacciones medicamentosas").

En caso de hemorragia gastrointestinal o de úlcera, interrumpir inmediatamente el tratamiento.

Los AINE deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, pues podrían exacerbar dicha patología.

Riesgos cardiovasculares y cerebrovasculares

Se debe tener especial precaución 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 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 Diclofenaco, particularmente a dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos a largo plazo.

En consecuencia, los pacientes que presenten insuficiencia cardíaca congestiva (clasificación I de NYHA) y los pacientes con factores de riesgo cardiovascular (por ejemplo hipertensión, hiperlipidemia, diabetes *mellitus*, hábito tabáquico) solo se deben tratar con Diclofenaco tras una cuidadosa consideración y a dosis ≤ 100 mg diarios, en el caso de tratamientos de más de 4 semanas. Dado que los riesgos cardiovasculares de Diclofenaco 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 dure más de 4 semanas.

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

Efectos hematológicos

El tratamiento con Diclofenaco sólo se recomienda durante un breve período de tiempo. Si se administrase Diclofenaco durante un período más prolongado, es aconsejable, como ocurre con otros AINE, efectuar recuentos hemáticos.

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

Riesgos de reacciones cutáneas

Se han descrito reacciones cutáneas graves, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrolisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara, menor a un caso cada 10000 pacientes, en asociación con la utilización de AINE (ver "REACCIONES ADVERSAS"). 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 Diclofenaco ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

Riesgo de reacciones hepáticas

Los AINE, incluido el Diclofenaco, pueden producir elevación de las enzimas hepáticas. Estas anormalidades de laboratorio pueden progresar, permanecer sin cambios o ser transitorias.

Como ocurre con otros AINE, si las pruebas hepáticas anormales persisten o empeoran, aparecieran signos clínicos y/o síntomas relacionados con enfermedad hepática (por ejemplo

náuseas, vómitos, fatiga, prurito, ictericia, *rash*, eosinofilia), el tratamiento debe ser discontinuado por precaución. Puede en algunos casos evidenciarse una hepatitis sin síntomas prodrómicos.

Durante el tratamiento prolongado con Diclofenaco deberá controlarse la función hepática como medida de precaución.

En los pacientes con insuficiencia hepática que inicien tratamiento con Diclofenaco deberá monitorizarse los niveles de transaminasas hepáticas dado que el tratamiento podría empeorar dicho cuadro hepático.

Efectos respiratorios (asma pre-existente)

En pacientes con asma, rinitis alérgica estacional, inflamación de la mucosa nasal (es decir 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 antiinflamatorios no esteroideos como exacerbaciones de asma (también llamado intolerancia a analgésicos / asma por analgésicos), edema de Quincke o urticaria. Por lo tanto, se recomienda precaución especial en estos pacientes. Esto también es aplicable a pacientes que son alérgicos a otras sustancias, por ejemplo: con reacciones cutáneas, prurito o urticaria.

Efectos renales

Debido a que se han comunicado casos de retención de líquidos y edema asociado al tratamiento con AINE, incluido el Diclofenaco, los pacientes con mayor riesgo de presentar efectos adversos, en los que se deberá tener especial precaución, son aquellos con alteración previa de la función renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, antecedentes de hipertensión arterial, pacientes de edad avanzada, pacientes tratados con diuréticos o con otros medicamentos que puedan afectar la función renal de forma significativa y aquellos con depleción sustancial del volumen extracelular por cualquier causa, por ejemplo en la fase pre o postoperatoria de intervenciones quirúrgicas mayores (ver "CONTRAINDICACIONES"). En estos pacientes las prostaglandinas renales tienen un rol de soporte en el mantenimiento de la perfusión renal, por lo cual 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.

Por lo tanto, se recomienda controlar la función renal cuando se administre Diclofenaco en tales casos. La interrupción del tratamiento, suele ir seguido de la recuperación hasta el estado previo al mismo.

Porfiria

Debe 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.

Uso en pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINE, especialmente 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. Se recomienda utilizar en estos pacientes la menor dosis efectiva. Asimismo, y teniendo en cuenta las medidas básicas de precaución médica, se requiere especial precaución en pacientes ancianos frágiles o con bajo peso corporal.

Interacciones medicamentosas

LABORATORIOS BAGO S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
M.A. 11.828

IF-2019-38777888-APN
LABORATORIOS BAGO S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

Bagó
Ética al servicio de la salud

Litio: Diclofenaco puede disminuir la depuración renal de litio y elevar los niveles plasmáticos del mismo, con el consiguiente riesgo aumentado de efectos adversos. Se recomienda el control de los niveles séricos de litio.

Digoxina: si se usa concomitantemente, Diclofenaco puede aumentar las concentraciones plasmáticas de digoxina. Se recomienda el control de los niveles séricos de digoxina.

Fármacos antihipertensivos: al igual que con otros AINE, el uso de Diclofenaco puede disminuir la acción antihipertensiva de fármacos empleados para el tratamiento de la hipertensión arterial como diuréticos, beta-bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Por lo tanto, el tratamiento deberá administrarse con precaución y los pacientes, especialmente los de edad avanzada, deberán controlar periódicamente su presión arterial. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y deberá considerarse el control de la función renal tras instaurar el tratamiento concomitante y de forma periódica. Es particularmente importante en el caso de tratamiento concomitante con diuréticos e IECA, debido al aumento de riesgo de nefrotoxicidad.

Antagonistas del calcio (verapamilo): se ha registrado en algunos estudios una disminución en su eficacia terapéutica por acción del Diclofenaco.

Fármacos que pueden causar 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.

Aspirina, otros AINE y corticosteroides: la administración concomitante de Diclofenaco y otros AINEs o corticosteroides puede aumentar la aparición de reacciones adversas gastrointestinales.

Anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios: se recomienda precaución dado que la administración concomitante podría aumentar el riesgo de hemorragia (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"). Pese a que las investigaciones clínicas no parecen indicar que Diclofenaco afecte la acción de los anticoagulantes, existen informes que señalan un mayor riesgo de hemorragia en pacientes con un tratamiento concomitante de Diclofenaco y anticoagulantes. Por lo tanto, se recomienda una cuidadosa vigilancia de estos pacientes.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): pueden aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Antidiabéticos: Diclofenaco no altera el metabolismo de la glucosa en sujetos normales ni altera los efectos de agentes antidiabéticos. 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. Por esta razón, se recomienda controlar los niveles de glucosa en sangre como medida de precaución durante el tratamiento concomitante.

Metotrexato: Diclofenaco inhibe el aclaramiento renal tubular de metotrexato aumentando lo concentración sérica del mismo. Se recomienda precaución cuando se administren agentes no esteroideos, incluido Diclofenaco, menos de 24 horas antes o después de un tratamiento con metotrexato, ya que puede elevarse la concentración plasmática del mismo y, en consecuencia, aumentar su toxicidad.

Ciclosporina: Diclofenaco, al igual que otros AINE, puede producir un aumento de la nefrotoxicidad de la ciclosporina, debido al efecto sobre las prostaglandinas renales. Por lo tanto, debe administrarse a dosis menores que las que se utilizarían en pacientes no tratados con ciclosporina.

Quinolonas: existen informes aislados de convulsiones que pueden haber sido debidas al uso concomitante de quinolonas y AINE.

Ceftriaxona: hay estudios en los que se ha registrado un incremento de su eliminación por el Diclofenaco.

Inhibidores potentes de CYP2C9: se recomienda precaución cuando se prescribe Diclofenaco junto con inhibidores potentes de CYP2C9 (voriconazol), que incrementan significativamente las concentraciones plasmáticas del Diclofenaco debido a la inhibición del metabolismo del mismo.

Fenitoína y fenobarbital: cuando se utiliza concomitantemente fenitoína con Diclofenaco, se recomienda una monitorización de los niveles plasmáticos de la fenitoína, ya que se espera un aumento a la exposición de la misma. En pacientes bajo tratamiento crónico con fenobarbital, se han reportado reacciones adversas por barbitúricos, luego del inicio del tratamiento con Diclofenaco.

Alcohol: se puede ver potenciada la toxicidad de los AINE.

Misoprostol: se puede ver potenciada la toxicidad con AINE.

Resinas de intercambio iónico (colestiramina o colestipol): hay estudios en los que se ha registrado una reducción de la eficacia terapéutica de Diclofenaco por reducción de su absorción.

Pentazocina: hay estudios en los que se ha registrado la aparición de ataques convulsivos de tipo tónico - clónico con antiinflamatorios no esteroideos.

Inductores de CYP2C9: se recomienda precaución cuando se prescribe Diclofenaco con inductores de CYP2C9 (como rifampicina), que pueden dar lugar a un descenso significativo de la concentración plasmática y exposición a Diclofenaco.

Datos preclínicos de seguridad

Los datos preclínicos obtenidos de estudios de toxicidad aguda y repetida, así como de estudios de genotoxicidad y carcinogénesis indican que Diclofenaco no presenta un riesgo específico para humanos a las dosis terapéuticas utilizadas. En los estudios preclínicos estándar en animales no hubo evidencia de potencial teratogénico de Diclofenaco en ratones, ratas o conejos. Sin embargo, Diclofenaco puede afectar negativamente la gestación y/o el desarrollo embrionario en mujeres (ver "Fertilidad, embarazo y lactancia").

En ratas, Diclofenaco no afectó la fertilidad de los animales progenitores, 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 Diclofenaco puede alterar la fertilidad en mujeres.

La administración de AINE, incluido Diclofenaco, inhibe la ovulación en conejos, la implantación y placentación en ratas, y produce el cierre prematuro del conducto arterial en ratas preñadas. Diclofenaco, 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 Diclofenaco 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 (ver "CONTRAINDICACIONES" y "Fertilidad, embarazo y lactancia").

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Como con otros AINE, el uso de Diclofenaco 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.

Embarazo

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
M.D. 5.065

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

9
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
Ética al servicio de la salud

Primer y segundo trimestre de la gestación

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas, puede afectar negativamente a la gestación y/o el desarrollo embrionario. Datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto, malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se incrementó entre el 1% y el 1,5% aproximadamente. Es probable que el riesgo aumente con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, se ha observado un aumento de pérdidas pre- y post-implementación y una mayor letalidad embrionaria, 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 la síntesis de prostaglandinas durante el período de la organogénesis.

Durante el primer y segundo trimestre de la gestación, Diclofenaco no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza Diclofenaco 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.

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 - hidramnios.

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, Diclofenaco, como otros AINE, está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver "CONTRAINDICACIONES").

Lactancia

Como otros AINE, Diclofenaco pasa a la leche materna en pequeñas cantidades. Debido a las reacciones adversas potencialmente serias que pueden ocurrir en los lactantes, se deberá discontinuar la lactancia o la administración del producto, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias

La influencia de Diclofenaco 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 Diclofenaco deberán evitar conducir vehículos o manejar maquinaria.

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 que se observan con más frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden producirse úlceras pépticas, perforación o hemorragia

10

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
MÉD. 11.832

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

Bagó
Ética al servicio de la salud

gastrointestinal, en algunos casos mortales, especialmente en los adultos de edad avanzada (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"). También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, constipación, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"). Se ha observado menos frecuentemente la aparición de gastritis.

Las reacciones adversas (de ensayos clínicos y/o notificaciones espontáneas o referencias bibliográficas) se clasifican por órganos y sistemas, 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 para cada reacción adversa: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) y de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las siguientes reacciones adversas incluyen las comunicadas con distintas formas farmacéuticas de Diclofenaco, tanto en tratamientos a corto como a largo plazo.

Alteraciones de la sangre y del sistema linfático

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

Alteraciones del sistema inmunológico

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

Muy raras: angioedema (inclusive edema facial).

Alteraciones psiquiátricas

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

Alteraciones del sistema nervioso

Frecuentes: cefalea, mareos.

Raras: somnolencia.

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

Alteraciones oculares

Muy raras: alteraciones visuales, visión borrosa, diplopia.

Alteraciones del oído y del laberinto

Frecuentes: vértigo.

Muy raras: tinnitus, alteración del oído.

Alteraciones cardíacas

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

Frecuencia no conocida: síndrome de Kounis.

Alteraciones vasculares

Muy raras: hipertensión, vasculitis.

Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastínicas

Raras: asma (inclusive disnea).

Muy raras: neumonitis.

Alteraciones 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), estreñimiento, estomatitis, glositis, alteración esofágica, enfermedad diafragmática intestinal, pancreatitis.

Frecuencia desconocida: colitis isquémica.

Alteraciones hepatobiliares

Frecuentes: aumento de las transaminasas séricas.

Raras: hepatitis con o sin ictericia, alteración hepática.

Casos aislados: hepatitis fulminante, necrosis hepática, insuficiencia hepática.

Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: erupción.

Raras: urticaria.

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

Alteraciones renales y urinarias

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

Alteraciones generales y en el lugar de administración

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 cerebro vascular) asociado al uso de Diclofenaco, particularmente a dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos a largo plazo (ver "CONTRAINDICACIONES" y "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas

No se conoce un cuadro típico resultado de una sobredosis con Diclofenaco.

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 Diclofenaco, 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 Diclofenaco, 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.

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, 30, 100, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada, redondos, color blanco, siendo éstas dos últimas presentaciones para uso hospitalario.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, DIOXAFLEX 75 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 y Desarrollo Social de la Nación. Certificado Nro. 36.917.

Prospecto aprobado por A.N.M.A.T. Dispo. 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.



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.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
M.A. 17.992

NE 2019-38777888-APN-DGA-ANMAT
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

Bagó
Ética al servicio de la salud



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-13685167- BAGO - Prospectos Dioxaflex 75 - Certificado N36917.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.15 10:49:21 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.15 10:49:24 -03'00'