



Bagó

APLICADO

2760⁸

PROYECTO DE PROSPECTO

"DIOXAFLEX CB GESIC"

(DICLOFENAC SÓDICO - PARACETAMOL)

FORMA FARMACÉUTICA: Cápsulas Blandas

Industria Argentina.

CONDICIÓN DE VENTA: Venta Bajo Receta

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada Cápsula blanda contiene:

Diclofenac Sódico 50 mg

Paracetamol 300 mg

Excipientes:

Polietilenglicol 400 555,600 mg

Agua destilada 88,000 mg

Povidona 55,200 mg

Propilenglicol 55,200 mg

Gelatina 266,173 mg

Sorbitol / Glicerina especial 184,274 mg

Amarillo Ocaso 0,060 mg

Acción Terapéutica:

Analgésico. Antiinflamatorio.

Indicaciones:

Tratamiento sintomático de corta duración en periartitis escapulohumoral, tendinitis, bursitis, dismenorrea, en pacientes en que no haya sido efectivo el tratamiento con monodrogas.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES:

Acción Farmacológica:

❖ **Diclofenac**

DIOXAFLEX CB GESIC contiene como uno de sus principios activos *Diclofenac*, nombre químico ácido 2-6-aminofenilacético, un antiinflamatorio no esteroide (AINE) derivado del ácido fenilacético con intensa acción antiinflamatoria y analgésica.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. TRYCIUK
FARMACEUTICA
EN 11735

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN L. AMOROS
CO-DIRECTOR
BISQUIMIGU - FARMACEUTICO
Ma 11148 Ma 6.554 Fº 204

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACEUTICO, M.P. 17015
SUBDIRECTOR TÉCNICO



Bagó

EMPLICADO

2780



El mecanismo de su acción farmacológica resulta en parte de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y de su liberación durante el proceso inflamatorio. En este sentido, el *Diclofenac* inhibe ambas isoenzimas ciclooxigenasas conocidas actualmente (COX1 y COX2). Se ha informado que el *Diclofenac* en altas concentraciones inhibe la formación de metabolitos del ácido araquidónico, incluyendo leucotrienos y de ácido 5 -hidroxieicosatetraenoico (5-HETE). Además, puede inhibir la migración de leucocitos, incluyendo leucocitos polimorfonucleares, hacia el sitio de la inflamación e inhibe la agregación de plaquetas inducida por ADP y colágeno. *Diclofenac* impide la liberación de enzimas lisosomales a partir de leucocitos polimorfonucleares e inhibe la producción de superóxido y la quimiotaxis leucocitaria.

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

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

❖ Paracetamol

DIOXAFLEX CB GESIC contiene además *Paracetamol* o Acetaminofeno, nombre químico N-acetil-p-aminofenol, un potente analgésico y antipirético de estructura no esteroide ni opioide, con escasa actividad antiinflamatoria.

Su acción analgésica es predominantemente central, pero, a diferencia de los analgésicos opioides, no se acompaña de modificaciones del sensorio o de la percepción. Su mecanismo no ha sido completamente elucidado aún. In vitro, in vivo y a las dosis terapéuticas habituales en general se comporta como un inhibidor débil de las ciclooxigenasas (COX) conocidas, pero a su vez muestra una sensibilidad diferente frente a las COX de diversos tejidos: no reduce significativamente la síntesis de prostaglandinas en pulmón, plaquetas ni en mucosa gástrica, muestra una inhibición significativa en el SNC, menor a nivel periférico y muy escasa en los sitios de exudación inflamatoria. La actividad anticiclooxigenasa del *Paracetamol* no permite explicar por sí misma su intensa actividad antinociceptiva, existiendo además evidencia de una interacción sinérgica subcortical-medular y de efectos a nivel del sistema serotoninérgico central.

El *Paracetamol* reduce la temperatura corporal cuando ésta ha sido elevada por pirógenos, tanto endógenos como exógenos, sin producir hipotermia. Los pirógenos modifican la respuesta de

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACEÚTICA
Ma. 11.832

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN AMOROS
CO-DIRECTOR
BIOQUÍMICO - FARMACEÚTICO
Ma 11148 Ma 6.554 Fº 204

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



Bagó

EMPLICADO

2760



las neuronas termosensibles hipotalámicas llevando la puesta en marcha de los mecanismos de disipación de calor a temperaturas más elevadas que la fisiológica. El acceso febril cursa con aumento de prostaglandinas (PGE) y la administración de *Paracetamol* en los ventrículos cerebrales descende la temperatura elevada por pirógenos o por ácido araquidónico pero no la provocada por la aplicación de PGE. Se acepta que su mecanismo de acción antipirética es central, directamente a nivel hipotalámico y consecuencia de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

Farmacocinética:

❖ Diclofenac

Después de la administración oral, la absorción gastrointestinal del *Diclofenac* es completa y rápida. Las concentraciones plasmáticas máximas son alcanzadas alrededor de 1,25 horas después de su ingestión. La unión del *Diclofenac* a las proteínas plasmáticas es de más del 99% y su volumen de distribución es de 0,12-0,17 l/kg.

Dos horas después de alcanzar la concentración plasmática máxima, la concentración en el líquido sinovial supera a la plasmática, manteniéndose esta relación hasta 12 horas después de su administración. En el líquido sinovial el tiempo medio de eliminación es 3 a 6 horas. El *clearance* sistémico total del *Diclofenac* en plasma asciende a 263 ± 56 ml/min. El tiempo medio de eliminación es de 1-2 horas.

Diclofenac es metabolizado por el hígado y excretado por vía biliar y renal, principalmente como metabolitos en forma de glucuronatos o sulfatos. Solamente un 1% de la dosis eliminada por la orina corresponde a *Diclofenac* libre; los conjugados representan un 5-10% de la dosis recuperada en orina. Menos del 5 % de la dosis se elimina por la bilis.

El metabolito principal en humanos es el 4-hidroxiclofenac, y constituye aproximadamente el 40% de la dosis total excretada. Otros tres metabolitos del *Diclofenac* (3,-hidroxi, 5,-hidroxi, 4,-5-dihidroxiclofenac) representan alrededor del 10-20% de la dosis eliminada en orina.

La eliminación del *Diclofenac* y de sus metabolitos es rápida: alrededor del 40% de la dosis administrada se elimina durante las primeras 12 horas posteriores a la administración.

Los parámetros farmacocinéticos del *Diclofenac* se mantienen constantes después de la administración repetida en pacientes sanos, pero en pacientes con insuficiencia renal el fármaco y/o sus metabolitos pueden presentar acumulación (aunque sin significación clínica). Los pacientes con

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
Ma. 11 832

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN L. AMOROS
CO-DIRECTOR
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO
Ma 11146 Ma 6.554 Fº 204

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



Bagó

TRIPPLICADO

47

alteración de la función hepática (hepatitis crónica, cirrosis sin descompensación portal) presentan cinética y metabolización del fármaco similares a las de los sujetos sanos.

❖ Paracetamol

El *Paracetamol* se absorbe rápida y completamente a nivel gastrointestinal, alcanzando la concentración plasmática máxima entre 30 y 60 minutos, con una vida media de 2 horas.

Su unión a las proteínas plasmáticas es escasa (< 20%). Se metaboliza a nivel hepático, en su mayor parte mediante la conjugación con ácido glucurónico, también, con ácido sulfúrico y con cisteína. La capacidad de glucuronoconjugación es mayor en los adultos que en los niños.

Una pequeña fracción (4-5%) sufre fina N-hidroxilación mediada por oxidasas mixtas y citocromo P450 y forma una sustancia de alta reactividad, la N-acetilbenzoquinoneimida, normalmente atrapada o inactivada por el glutatión y eliminada por conjugación con cisteína y ácido mercaptúrico. Este hecho cobra relevancia en casos de sobredosis debido a que la velocidad de formación de este metabolito puede superar a la de síntesis hepática de glutatión conduciendo a su fijación a las proteínas hepatocelulares con el consiguiente riesgo de necrosis.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis se establecerá individualmente de acuerdo con el criterio médico y cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación se aconseja:

Adultos y niños mayores de 12 años

• Dosis habitual: 1 cápsula blanda de DIOXAFLEX CB GESIC (*Diclofenac 50 mg, Paracetamol 300 mg*) cada 8 ó 12 horas.

• Dosis máxima: 3 cápsulas blandas de DIOXAFLEX CB GESIC (*Diclofenac 150 mg, Paracetamol 900 mg*) por día, repartidos en 2-3 tomas (cada 12-8 horas).

➤ Las cápsulas blandas pueden ingerirse indistintamente antes, durante o después de comidas ligeras, preferentemente con 1 vaso completo de agua o de otra bebida no alcohólica. La administración conjuntamente con comidas abundantes puede disminuir la velocidad de absorción de las sustancias activas.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
Ma. 11.888

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN L. AMOROS
CO-DIRECTOR
BIOQUÍMICO - FARMACÉUTICO
(Ma. 11.148 - Ma. 6.554 F. 204)

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



Bagó

12
48
TRIPLICADO

- La duración del tratamiento se determinará según criterio médico de acuerdo al tipo y a la evolución de la afección.
- En pacientes con peso menor a los 60 kg, o en los que la severidad del cuadro, la medicación concomitante u otras patologías lo hagan necesario, la dosis diaria máxima total debe reducirse.
- La experiencia con otros AINE ha mostrado, que al iniciar la terapéutica con dosis máximas, en pacientes con riesgo aumentado debido a enfermedad renal o hepática, bajo peso corporal (< de 60 kg), edad avanzada, predisposición a úlcera péptica o sensibilidad conocida a los efectos de los AINE, es probable que se incremente la frecuencia de reacciones adversas, por lo cual se lo desaconseja.

CONTRAINDICACIONES:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la formulación.

Embarazo. Lactancia. Niños.

Pacientes con antecedentes de crisis asmáticas, urticaria u otras reacciones alérgicas con la administración de aspirina u otros AINE.

Úlcera gastroduodenal. Insuficiencia hepática o renal severa.

ADVERTENCIAS:

Este medicamento se administrará sólo por un corto período de tiempo. El uso prolongado del *Paracetamol* combinado con un *Antiinflamatorio no esteroide* puede incrementar el riesgo de efectos adversos renales.

➤ **Efectos gastrointestinales asociados al tratamiento con AINE:**

Se recomienda una estrecha vigilancia médica de los pacientes con antecedentes de úlcera péptica y hemorragia gastrointestinal.

Se aconseja tener precaución en pacientes tratados crónicamente con Diclofenac, por la posibilidad de generarse enfermedad úlcero-péptica y hemorragias digestivas y perforaciones, aún en ausencia de síntomas característicos previos del tracto digestivo superior.

Los gerontes o pacientes debilitados, parecen tolerar menos las úlceras o hemorragias que otros individuos y la mayoría de los eventos adversos gastrointestinales de extrema gravedad se producen en esta población etaria.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HUYCIUK
FARMACÉUTICA
Ma. 11.837

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN L. AMORÓS
CO-DIRECTOR
BIOQUÍMICO - FARMACÉUTICO
Ma 11148 - Ma 6.554 Fº 204

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



Bagó

TRIPLICADO

23



➤ **Efectos hepáticos:**

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

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

Se observaron elevaciones de transaminasas con mayor frecuencia en pacientes artrósicos que en aquellos con artritis reumatoidea. Además de las elevaciones enzimáticas, reportadas en ensayos clínicos a los sistemas de farmacovigilancia, se han comunicado raros casos de reacciones hepáticas más severas, incluyendo compromiso hepatocelular con y sin ictericia.

En base a la experiencia clínica, se debería controlar las transaminasas dentro de la cuarta a octava semana, luego de haber iniciado un tratamiento con Diclofenac.

Como ocurre con otros AINE, si las pruebas hepáticas anormales persisten o empeoran, aparecieran los signos clínicos y/o síntomas relacionados con enfermedad hepática (p.ej. náuseas, vómitos, fatiga, prurito, ictericia, *rash*, eosinofilia), el tratamiento debe ser precautoriamente discontinuado.

➤ **Reacciones anafilactoides:**

Como ocurre con otros AINE las reacciones anafilactoides, pueden ocurrir en pacientes sin exposición anterior a los componentes del producto.

No se recomienda su administración a pacientes con alergia a la aspirina o a otros AINE.

La alergia típica ocurre en pacientes asmáticos, quienes experimentan rinitis con o sin pólipos nasales o quienes manifiestan broncoespasmo severo, luego de la ingesta de aspirina u otro AINE. Se han reportado reacciones extremadamente graves en tales pacientes.

➤ **Enfermedad renal avanzada:**

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

➤ **Embarazo:**

Particularmente en la última etapa del embarazo, se recomienda evitar la administración de AINE, debido al riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso.

➤ **En ningún caso utilizar el producto después de la fecha de vencimiento.**

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

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN L. AMOROS
CO-DIRECTOR
BIOQUÍMICO - FARMACÉUTICO
Ma 11148 Ma 6.554 Fº 204

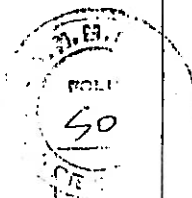
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APÉLLA
FARMACÉUTICO - M.R. 17015
DIRECTOR TÉCNICO



Bagó

TRIPLICADO

M
2780



PRECAUCIONES:

Generales:

DIOXAFLEX CB GESIC (*Diclofenac - Paracetamol*), no debe ser usado concomitantemente con otros productos que contengan similares principios activos u otros AINE.

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

➤ Retención hidrosalina y edemas:

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

➤ Efectos renales:

Los pacientes con mayor riesgo de presentar efectos adversos son aquellos con alteración previa de la función renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, aquellos bajo tratamiento diurético y los ancianos en general.

En pacientes tratados con *Diclofenac* raramente se han reportado casos aislados de nefritis intersticial y necrosis papilar.

Una forma secundaria de compromiso renal, asociada con el uso de AINE se observa en pacientes con alteraciones tales como: reducción en el flujo plasmático renal o volumen sanguíneo, donde las prostaglandinas renales tienen un rol de soporte en el mantenimiento de la perfusión renal. En esos pacientes, la administración de un AINE resulta en un descenso dependiente de la dosis en la síntesis de prostaglandinas y secundariamente en una reducción del flujo plasmático renal, el cual puede precipitar una insuficiencia renal, cuya recuperación puede requerir la discontinuación del tratamiento.

Se han reportado casos aislados de insuficiencia renal significativa en pacientes que recibieron *Diclofenac* durante la etapa poscomercialización, pero no se la observó en más de 4000 pacientes en ensayos clínicos internacionales, durante los cuales los valores séricos de creatinina fueron rigurosamente vigilados.

Hubo solamente 11 pacientes (0.3 %) en los cuales los valores séricos de creatinina y urea fueron mayores a 2 mg/dl y 40 mg/dl, respectivamente, mientras se les administraba

LABORATORIOS BAGO S.A.
NADINA R. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
Ma 11832

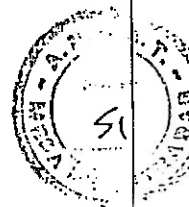
LABORATORIOS BAGO S.A.
JUAN L. AMOROS
CO-DIRECTOR
BIOQUÍMICO - FARMACÉUTICO
Ma 11148 - Ma 6.554 Fº 204
LABORATORIOS BAGO S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO



Bagó

TRIPPLICADO

2760



Diclofenac. Debido a que los metabolitos del *Diclofenac* y del *Paracetamol* se eliminan primariamente por vía urinaria, es aconsejable vigilar estrictamente y eventualmente ajustar la dosis, a los pacientes bajo tratamiento con esta asociación, especialmente a los que presentan alteración significativa de la función renal.

➤ **Porfiria:**

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

➤ **Meningitis aséptica:**

Como con otros AINE se ha observado en muy raras ocasiones meningitis aséptica con fiebre y coma en pacientes tratados con *Diclofenac*. Si bien lo más probable es que esto ocurra en pacientes con lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades del tejido conectivo, siempre que se presenten signos o síntomas de meningitis en un paciente en tratamiento con *Diclofenac*, deberá considerarse la posibilidad de que ésta se relacione con la administración del fármaco.

➤ **Asma preexistente:**

Aproximadamente 10% de los pacientes con asma pueden padecer crisis asmáticas desencadenadas por la aspirina (asma aspirinosensible). El uso de aspirina en pacientes con asma aspirinosensible, se ha asociado con episodios de broncoespasmo, algunos incluso de extrema gravedad. Dado que en pacientes aspirinosensibles se han reportado reacciones cruzadas con otros AINE, incluso broncoespasmo, el *Diclofenac* no debe administrarse a pacientes con esta sensibilidad a la aspirina y debe utilizarse con precaución en todos los pacientes con asma preexistente.

➤ **Otras precauciones:**

La actividad farmacológica del *Diclofenac* puede disminuir tanto la fiebre como la inflamación y por lo tanto reducir su utilidad como signos diagnósticos de determinadas patologías.

Se han reportado visión borrosa y disminuida, escotomas y/o alteración en la visión de los colores. Si un paciente desarrolla dichas alteraciones, mientras recibe *Diclofenac*, se debe discontinuar el fármaco y someter al paciente a exámenes oftalmológicos.

En pacientes tratados con AINE, especialmente durante tratamientos prolongados, es aconsejable evaluar periódicamente los parámetros hematológicos a fin de detectar oportunamente la eventualidad de anemia u otras alteraciones asociadas a su uso.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACEUTICA
Ma 11148

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN V. AMOROS
CO-DIRECTOR
BIOQUIMICO - FARMACEUTICO
Ma 11148 Ma 6.554 Fº 204

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APPELLA
FARMACEUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO



Bagó

TRIPPLICADO

16
2760

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

- Alcohol:

El consumo crónico de alcohol en exceso puede aumentar el riesgo de afección hepática inducida por *Paracetamol*. Se recomienda evitar la administración regular o en altas dosis de *Paracetamol* a pacientes alcohólicos, salvo que puedan evitar la ingesta de alcohol.

- Aspirina:

Administración concomitante desaconsejada debido al efecto aditivo de nefropatía e irritación gástrica de la aspirina. Asimismo no se puede descartar la posibilidad de una disminución de los efectos farmacológicos, interacción documentada para otros AINE, en relación con su desplazamiento de la unión proteica y aumento de su metabolización.

- Anticoagulantes:

Si bien los estudios no han mostrado interacción significativa con anticoagulantes del tipo de la warfarina, se recomienda precaución, ya que tal interacción ha sido comprobada con otros AINE. Debido a que las prostaglandinas desempeñan un rol importante en la hemostasia y los AINE a su vez afectan la función plaquetaria, el tratamiento anticoagulante oral concomitante con todos los AINE, incluido *Diclofenac*, requiere una estricta vigilancia de los pacientes, para evaluar la necesidad de ajustar la dosis de los anticoagulantes.

- Anticonvulsivantes (fenitoína, barbitúricos, carbamazepina), isoniazida:

Su administración concomitante puede aumentar el riesgo de afección hepática inducida por *Paracetamol*. Asociación desaconsejada.

- Digoxina, Metotrexato, Ciclosporina:

Diclofenac, al igual que otros AINE, puede afectar las prostaglandinas renales e incrementar las reacciones adversas de ciertos fármacos. La administración de *Diclofenac* o el aumento de la dosis administrada puede incrementar las concentraciones séricas de digoxina y metotrexato y aumentar los efectos adversos renales de ciclosporina, particularmente si la función renal está alterada. En el caso de la digoxina, puede ser necesario controlar los niveles séricos.

- Litio:

El *Diclofenac* puede disminuir la depuración renal de litio y elevar los niveles plasmáticos del mismo, con el consiguiente riesgo aumentado de efectos adversos.

LABORATORIOS BAGO S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACEUTICA
Ma. 11.8

LABORATORIOS BAGO S.A.
JUAN M. AMOROS
COORDINADOR
BIOQUIMICO FARMACEUTICO
Ma 11.45 Ma 6.34 Fº 204

LABORATORIOS BAGO S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACEUTICO M.P. 17015
DIRECTOR TECNICO



Bagó

TRIPPLICADO

17
0730

57

- Hipoglucemiantes Orales:

El *Diclofenac* no altera el metabolismo de la glucosa en sujetos normales ni altera los efectos de agentes hipoglucemiantes orales. No obstante, sin relación de causalidad establecida, se han reportado en la etapa poscomercialización, casos aislados en los cuales hubo tanto aumento como disminución del efecto de la insulina y de hipoglucemiantes orales durante el tratamiento concomitante.

- Diuréticos:

El *Diclofenac*, así como otros AINE, puede reducir su acción natriurética prostaglandino-dependiente e inhibir el aumento de la actividad plasmática de renina luego de su administración, pudiendo asociarse con incremento de los niveles séricos de potasio, esto último en forma más acentuada con diuréticos ahorradores de potasio.

- Otros fármacos:

En pequeños grupos de pacientes, la administración conjunta de azatioprina, sales de oro, cloroquina, d-penicilamina, prednisolona, doxiciclina, o digitoxina no afectó significativamente los niveles máximos ni los valores del área bajo la curva (ABC) de *Diclofenac*.

En pacientes bajo tratamiento crónico con fenobarbital, se han reportado reacciones adversas por barbitúricos, luego del inicio del tratamiento con *Diclofenac*.

- Unión a Proteínas:

Estudios in vitro no revelan interferencia significativa del *Diclofenac* con diversos fármacos, entre ellos, ácido salicílico, tolbutamida, prednisolona o warfarina; benzilpenicilina, ampicilina, oxacilina, clortetraciclina, doxiciclina, cefalotina, eritromicina y sulfametoxazol.

- Interacciones con Pruebas de Laboratorio

- Efectos sobre la coagulación sanguínea:

Todo fármaco inhibidor de la prostaglandinsintetasa puede interferir con la función plaquetaria en cierto grado. Las modificaciones descritas en algunas de las pruebas de la coagulación en asociación con el uso de los principios activos parecen carecer de importancia clínica; no obstante se recomienda una cuidadosa observación a fin de detectar eventuales alteraciones significativas.

- El Paracetamol puede producir resultado falso-positivo en la prueba del ácido 5-hidroxi-indolacético urinario.

LABORATORIOS BAGO S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
MA 11143

LABORATORIOS BAGO S.A.
JUAN P. AMOROS
COORDINADOR
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO
MA 11143

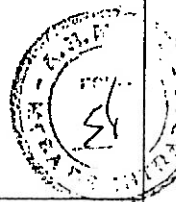
LABORATORIOS BAGO S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO



Bagó

TRIPPLICADO

27/15



CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, 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 anormalidad 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 fármaco no debería utilizarse durante el embarazo, a menos que los beneficios para la madre justifiquen el potencial riesgo para el feto.

Un riesgo para el feto lo constituye la posibilidad de cierre prematuro del conducto arterioso asociado al uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, por lo que *Diclofenac* debe ser evitado en la última etapa del embarazo.

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.

LABORATORIOS BAGO S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACEUTICA
Ma. 11148

LABORATORIOS BAGO S.A.
JUAN V. AMOROS
CO-DIRECTOR
BIOQUIMICO FARMACEUTICO
Ma 11148 Ma 6354 Fº 201
LABORATORIOS BAGO S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACEUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO



Bagó

TRIPLICADO

2780



Lactancia:

Debido a las reacciones adversas potencialmente serias que el *Diclofenac* puede ocasionar en los lactantes, se deberá discontinuar la lactancia o la administración del fármaco, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

Uso pediátrico:

Esta forma farmacéutica no es adecuada para niños.

Uso en geriatría:

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

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

REACCIONES ADVERSAS:

A las dosis terapéuticas el producto es generalmente bien tolerado. Se han descripto las siguientes reacciones adversas:

• **Ocasionales: Incidencia 1-10 %**

Generales: dolor abdominal, cefalea, retención hidrosalina, distensión abdominal.

Gastrointestinales: diarrea, dispepsia, náusea, constipación, flatulencia, alteración de pruebas hepáticas. En < 3% úlcera péptica con o sin perforación y/o sangrado.

Sistema Nervioso: vértigo.

Piel: rash, prurito.

Sentidos: tinnitus.

• **Raras: Incidencia < 1%**

Generales: malestar general, edema de labios y lengua, fotosensibilidad, reacciones anafilactoides, casos aislados de anafilaxia y edema laríngeo.

Cardiovasculares: hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva.

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

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN L. AMOROS
CO-DIRECTOR
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO
Ma 11148 - Ma 6.554 F 204

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



Bagó

TRIPPLICADO

2760



Gastrointestinales: vómitos, ictericia, melena, estomatitis, sequedad de mucosas, hepatitis, pancreatitis. Aisladamente: lesiones esofágicas, necrosis hepática, cirrosis, síndrome hepatorenal, colitis

Hematológicas: disminución de la hemoglobina, leucopenia, trombocitopenia, púrpura. Aisladamente: eosinofilia, anemia, neutropenia, agranulocitosis, pancitopenia.

Sistema Nervioso: insomnio/somnolencia, depresión, ansiedad, diplopia, irritabilidad. Aisladamente: meningitis aséptica y convulsiones.

Respiratorio: epistaxis, asma, edema laríngeo.

Piel y faneras: alopecia, urticaria, dermatitis, angioedema. Aisladamente: síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatitis ampollar.

Sentidos: visión borrosa, escotoma, pérdida de la audición, disgeusia.

Urogenital: proteinuria. Aisladamente: síndrome nefrótico, oliguria, necrosis papilar, insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial.

SOBREDOSIFICACIÓN:

❖ **Diclofenac**

La sobredosificación puede ocasionar un incremento en la incidencia o severidad de alguna de las reacciones adversas conocidas del *Diclofenac*:

En caso de sobredosis deben aplicarse las medidas usuales de vaciado gástrico y soporte general.

La dosis de *Diclofenac* debe ser siempre individualizada, a la dosis efectiva menor, para minimizar los posibles efectos adversos de la misma.

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

❖ **Paracetamol**

La sobredosis masiva de *Paracetamol* puede causar daño hepático en algunos pacientes. Sólo en raras ocasiones se ha observado dicho compromiso, tanto en adultos como en adolescentes, con la ingestión de dosis inferiores a los 10 gramos. Excepcionalmente se han descripto casos de extrema gravedad con sobredosis superiores a los 15 gramos, sin tratamiento.

LABORATORIOS BAGO S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACEUTICA
Ma. 11.832

LABORATORIOS BAGO S.A.
JUAN L. AMOROS
COORDINADOR
BIOQUIMICO - FARMACEUTICO
Ma. 11.148 Ma. 6.654 FV 204

LABORATORIOS BAGO S.A.
JUAN MANUEL APÉLLA
FARMACEUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO



Bagó

TRIPLICADO

2760

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

- ♦ Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;
- ♦ Hospital de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115;
- ♦ Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Presentaciones: Envases conteniendo 10, 15, 20, 30, 60, 90, 100 y 510 cápsulas blandas, siendo éstas dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

CONSERVAR AL ABRIGO DEL CALOR (NO MAYOR DE 30°C), NO GUARDAR EN HELADERA. PROTEGER DE LA LUZ SOLAR DIRECTA.

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

Elaborado en: Avenida Márquez (Camino de Cintura) 691, Villa Loma Hermosa, Partido 3 de Febrero, Provincia de Buenos Aires (C.P. 1657).

Acondicionado y Distribuido por LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Calle 4 N° 1429

Tel.: (0221) 425-9550/54

La Plata

Administración: Bernardo de Irigoyen 248

Tel.: (011) 4344-2000

Buenos Aires

Director Técnico: Julio César Marangoni – Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el
Ministerio de Salud. Certificado N° 50.259.

Fecha de última revisión:.

Prospecto autorizado por la ANMAT Disp. N°

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA F. ECHEVERRÍA
FARMACÉUTICA
NADINA M. VRYCIUK
FARMACÉUTICA
Ma. 11.832

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN L. AMOROS
CO-DIRECTOR
BIOQUÍMICO - FARMACEUTICO
Ma. 11148 - Ma. 554 F2 204

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