



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº **2370**

BUENOS AIRES, **23 ABR 2013**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-015980-12-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

J. Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada DOXTRAN / DICLOFENAC, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 75 mg, aprobada por Certificado Nº 48.105.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

A
N



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº **2370**

Que a fojas 188 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada DOXTRAN / DICLOFENAC, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 75 mg, aprobada por Certificado Nº 48.105 y Disposición Nº 4341/99, propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., cuyos textos constan de fojas 135 a 187.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 4341/99 los prospectos autorizados por las fojas 135 a 147, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **2370**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 48.105 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

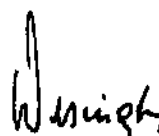
ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-015980-12-5

DISPOSICIÓN N°

js

2370


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....**2370**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 48.105 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: DOXTRAN / DICLOFENAC, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 75 mg.-

8.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 4341/99.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-005916-99-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición Nº 3776/05.-	Prospectos de fs. 135 a 187, corresponde desglosar de fs. 135 a 147.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., Titular del Certificado de

9
~



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.



Autorización N° 48.105 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días **23 ABR 2013**, del mes de.....

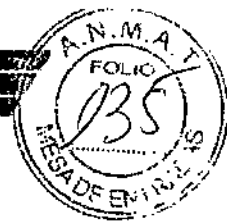
Expediente N° 1-0047-0000-015980-12-5

DISPOSICIÓN N° **2370**

js


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PHOENIX

**DOXTRAN 75
DICLOFENAC**

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Industria Argentina
Venta bajo receta

Fórmula

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de DOXTRAN 75 contiene:

Diclofenac sódico 75 mg

Excipientes: lactosa monohidrato 68,8 mg, aceite de ricino hidrogenado 69 mg, dióxido de silicio coloidal 2,3 mg, estearato de magnesio 2,3 mg, polietilenglicol 6000 2,6 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 4,2 mg, polisorbato 80 0,19 mg, dióxido de titanio 0,17 mg, talco 3,72 mg.

Acción terapéutica

Analgésico, antiinflamatorio.

Código ATC: M01AB05.

Indicaciones

Adultos y Ancianos

Alivio de todos los tipos de dolor e inflamación en un amplio grado de condiciones incluyendo:

- Enfermedades artríticas: artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante y gota aguda.
- Desórdenes musculoesqueléticos agudos: periartrosis (por ejemplo: hombro congelado), tendinitis, tenosinovitis, bursitis.
- Otros cuadros de dolor postraumático, como fracturas, lumbalgia, esguinces, torceduras, dislocaciones, dolor ortopédico, dolor dental y dolor secundario a cirugía menor.
- Cuadros dolorosos y/o inflamatorios ginecológicos (dismenorrea, anexitis).

Propiedades farmacológicas

Acción farmacológica

Diclofenac es un agente antiinflamatorio no esteroide (AINE) con marcadas propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. Es un inhibidor de la prostaglandina sintetas (ciclooxigenasa).

Farmacocinética

Absorción

El pico de concentración plasmática se produce aproximadamente a las 4 horas luego de la administración del comprimido de 75 mg de liberación prolongada. Este comprimido es una preparación de liberación modificada y pueden encontrarse concentraciones plasmáticas de diclofenac hasta 16 horas después de la administración. La absorción no es afectada por la comida.

Distribución

La sustancia activa ligada a proteínas es de 99,7%, principalmente a albúmina (99,4%). Diclofenac penetra en el líquido sinovial donde las concentraciones máximas pueden medirse 2 a 4 horas luego de obtener el pico plasmático. La vida media de eliminación desde el líquido sinovial es de 3 a 6 horas. Dos horas después de alcanzar los valores plasmáticos pico, la concentración de la

Laboratorio Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Cc - Directora Técnica / M.P. 19289



sustancia activa ya es más elevada en el líquido sinovial que en el plasma y permanece más elevada hasta 12 horas después.

Metabolismo

La biotransformación del diclofenac se produce parcialmente por glucuronidación de la molécula intacta pero principalmente por hidroxilación y metoxilación simple y múltiple, resultando en varios metabolitos fenólicos, muchos de los cuales se convierten en conjugados glucurónidos. Dos metabolitos fenólicos son biológicamente activos pero mucho menos que diclofenac.

Eliminación

El clearance sistémico total de diclofenac en plasma es 263 ± 56 ml/min (valor promedio \pm SD). La vida media final en plasma es de 1 - 2 horas. Cuatro de los metabolitos incluyendo los dos activos tienen una vida media corta en plasma de 1 - 3 horas.

Casi el 60% de la dosis administrada es excretada por la orina como conjugado glucurónido de la molécula intacta y como metabolitos, la mayoría de los cuales también se convierten en conjugados glucurónidos. Menos del 1% es excretado como sustancia inalterada. El resto de la dosis es eliminada como metabolitos a través de la bilis en las heces.

Ancianos

No se han observado diferencias relevantes de acuerdo a la edad en la absorción, metabolismo o excreción de la droga, excepto en cinco pacientes ancianos, en los que luego de 15 minutos de la infusión IV se encontró una concentración plasmática 50% más alta que la esperada en pacientes jóvenes sanos.

Pacientes con insuficiencia renal

Partiendo de la cinética de la monodosis y asumiendo un esquema posológico habitual, no se infiere ninguna acumulación de la sustancia activa inalterada en pacientes con insuficiencia renal.

Con un clearance de creatinina < 10 ml/min, los niveles plasmáticos en equilibrio de los hidroxil metabolitos son casi 4 veces más altos que en sujetos normales. Sin embargo, finalmente, los metabolitos son eliminados por la bilis.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con hepatitis crónica o con cirrosis no descompensada, la cinética y el metabolismo del diclofenac es igual que en los pacientes sin enfermedad hepática.

Posología y modo de administración

Los efectos no deseados podrían ser minimizados utilizando la menor dosis efectiva por el menor tiempo necesario para lograr el control de los síntomas.

Adultos

Tomar un comprimido entero una o dos veces por día con líquido, preferentemente con las comidas. La dosis máxima diaria recomendada es de 150 mg (2 comprimidos).

Laboratorios Phoenix S.A. de C.V.
Victoria Carolina Martínez
C.C. - Directora Técnica / M.P. 15259



Ancianos

A pesar de que por su farmacocinética diclofenac no deteriora ningún área clínicamente relevante en pacientes ancianos, las drogas antiinflamatorias no esteroideas deben usarse con particular precaución en estos pacientes quienes generalmente, son más propensos a reacciones adversas. En particular, se recomienda el uso de la dosis efectiva más baja en pacientes débiles, ancianos o en aquellos con bajo peso corporal; además, debe controlarse la presencia de hemorragias gastrointestinales durante la terapia con el AINE.

Uso pediátrico

No está aconsejado para uso pediátrico.

IMPORTANTE: Los comprimidos de liberación prolongada deben ingerirse enteros, sin masticar, sin triturar, ni intentar disolver previamente.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.
- Úlcera gástrica o intestinal activa, hemorragia o perforación.
- Antecedentes de hemorragia o perforación gastrointestinal relacionadas con la administración previa de AINEs.
- Hemorragia o úlcera péptica activa o previa recurrente (dos o más episodios comprobados de úlcera o hemorragia).
- Último trimestre de embarazo.
- Disfunción hepática, renal o insuficiencia cardíaca grave.
- Como cualquier otro AINE, el diclofenac también está contraindicado en pacientes a quienes el ibuprofeno, el ácido acetilsalicílico o cualquier AINE le desate ataques de asma, angiodema, urticaria o rinitis aguda.

Advertencias

Generalidades

Los efectos no deseados podrían minimizarse utilizando la menor dosis efectiva por la menor cantidad de tiempo posible para alcanzar el control de los síntomas.

Se debe evitar el uso concomitante de diclofenac junto con otros agentes antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2 (ciclooxigenasa 2), pues no hay evidencias de una sinergia beneficiosa y es posible que existan efectos colaterales.

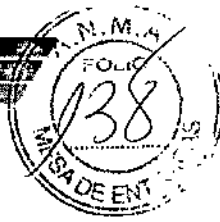
Como con otros antiinflamatorios no esteroideos, incluido el diclofenac, también es posible que haya reacciones alérgicas, incluso reacciones anafilácticas/anafilactoides, sin exposición previa al fármaco.

Debido a sus propiedades farmacodinámicas, el diclofenac, al igual que otros AINEs, puede enmascarar signos y síntomas de infección.

Es imperioso aplicar un control médico riguroso a aquellos pacientes con colitis ulcerosa o con Enfermedad de Crohn, pues estas afecciones podrían agravarse.

Los comprimidos de DOXTRAN 75 contienen lactosa y, por tanto, no se recomienda su uso en aquellos casos infrecuentes de trastornos hereditarios de intolerancia a la lactosa.

Laboratorios Phoenix S.A.T.S.F.
Victoria Carolina Martínez
Dc - Directora Técnica I.M.P. 19259



Ancianos

Se aconseja precaución en el uso en ancianos. En particular, se recomienda el uso de la dosis efectiva más baja en pacientes débiles o en aquellos con bajo peso corporal.

Efectos Gastrointestinales

Se han reportado casos de hemorragia (con hematemesis y/o melena), ulceración o perforación gastrointestinal que podrían ser fatales con el uso de todos los AINEs, inclusive el diclofenac, y que pueden manifestarse en cualquier etapa del tratamiento, con o sin síntomas o antecedentes previos de eventos gastrointestinales graves. En general, pueden acarrear más consecuencias de gravedad en el uso geriátrico. En el caso de que se produzca hemorragia o ulceración gastrointestinal en pacientes tratados con diclofenac, el tratamiento deberá discontinuarse.

Como ocurre con todos los AINEs, inclusive el diclofenac, es imperioso aplicar un control médico riguroso y se deben extremar las medidas de precaución al prescribir diclofenac a aquellos pacientes con síntomas indicativos de trastornos gastrointestinales o con antecedentes que permitan suponer una ulceración, hemorragia o perforación gástrica o intestinal. El riesgo de hemorragia, ulceración o perforación gastrointestinal aumenta con dosis más altas de cualquier AINE, incluido el diclofenac, y en pacientes con antecedentes de úlcera, en especial si esta se complicó por hemorragia o perforación.

Los ancianos presentan con mayor frecuencia reacciones adversas a los AINEs, sobre todo, hemorragias y perforaciones gastrointestinales que podrían ser fatales. A fin de reducir el riesgo de toxicidad gastrointestinal en pacientes con antecedentes de úlcera, en especial si esta se complicó por hemorragia o perforación, y en pacientes geriátricos, el tratamiento debe iniciarse y mantenerse utilizando la mínima dosis efectiva.

Se recomienda precaución en pacientes que reciben medicación concomitante que podría elevar el riesgo de ulceración o hemorragia, como corticosteroides sistémicos, anticoagulantes como la warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o agentes antiplaquetarios como la aspirina (ver *Interacciones medicamentosas*).

Efectos hepáticos

Es imperioso aplicar un control médico riguroso al prescribir diclofenac a pacientes con disfunción hepática, dado que esta afección podría agravarse.

Al igual que con otros AINEs, incluido el diclofenac, podrían incrementarse los valores de una o más enzimas hepáticas. Como medida precautoria, se recomienda hacer un control regular de las funciones hepáticas durante el tratamiento prolongado con diclofenac.

Diclofenac debe ser suspendido si los valores de laboratorio persisten anormales o se agravan, si se desarrollan signos o síntomas clínicos típicos de hepatopatías o si se presenta alguna otra manifestación clínica (eosinofilia, sarpullido). Puede presentarse hepatitis con diclofenac sin síntomas prodrómicos.

Se recomienda precaución en la administración del diclofenac en pacientes con porfiria hepática, dado que podría desencadenar un ataque.

Efectos renales

Dado que se han reportado casos de retención de líquidos y edema en asociación con AINEs, entre ellos el diclofenac, se debe tener especial cuidado en el tratamiento de pacientes con disfunción renal o cardíaca o antecedentes de hipertensión, pacientes geriátricos, pacientes en tratamiento concomitante con diuréticos u otros fármacos que puedan afectar significativamente la función renal, y pacientes que hayan sufrido depleción del volumen extracelular sustancial por

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Calle Bucarama Tacaná I.M.D. 19259



cualquier motivo, por ejemplo, antes o después de una cirugía mayor. Cuando se utilice diclofenac en tales casos, se recomienda hacer un control de la función renal como medida precautoria. En general, al discontinuar el tratamiento se recupera el estado previo.

Efectos cutáneos

Se han reportado casos muy raros de reacciones cutáneas graves, algunas fatales, como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con el uso de AINEs, incluyendo diclofenac. Al parecer, el mayor riesgo de estas reacciones se da al principio de la terapia; en la mayoría de los casos, las reacciones se manifiestan dentro del primer mes de tratamiento. Se debe discontinuar el tratamiento ante la primera aparición de sarpullido, lesiones en las mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

Lupus eritematoso sistémico (LES) y enfermedad mixta del tejido conectivo

En pacientes con LES y la enfermedad mixta del tejido conectivo puede aumentar el riesgo de meningitis aséptica.

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares

Se debe controlar y aconsejar especialmente bien a aquellos pacientes con antecedentes de hipertensión y/o cardiopatía congestiva moderada, pues se han reportado casos de retención de fluidos y edema en asociación con AINEs, entre ellos, el diclofenac. De las pruebas clínicas y los datos epidemiológicos se desprende que el uso de diclofenac, sobre todo a dosis elevadas (150 mg diarios) y a largo plazo, puede asociarse a un leve incremento en el riesgo de trombosis (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular).

El diclofenac sólo se debe administrar tras una decisión meditada a aquellos pacientes con hipertensión no controlada, cardiopatía congestiva, isquemia cardíaca establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular. Igualmente meditada debe ser la decisión de iniciar una terapia más prolongada en pacientes con factores de riesgo cardiovascular (por ejemplo: hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).

Efectos hematológicos

Durante el tratamiento prolongado con diclofenac, al igual que con otros AINEs, se recomienda hacer un control del hemograma.

Diclofenac puede inhibir reversiblemente la agregación plaquetaria. Se debe poner especial atención en los pacientes con hemostasia defectuosa, diátesis hemorrágica u otras anomalías hematológicas.

Asma preexistente

Los pacientes con asma, rinitis alérgica estacional, inflamación de la mucosa nasal (es decir, poliposis nasal), enfermedades pulmonares obstructivas crónicas o infecciones crónicas del tracto respiratorio (en especial aquellas ligadas a síntomas como los de la rinitis alérgica), pueden presentar reacciones a los AINEs, como agravamiento del asma (la llamada intolerancia a los analgésicos o asma del analgésico), edema de Quincke o urticaria, con más frecuencia que el resto de los pacientes. Por lo tanto, se recomienda tomar medidas de precaución especiales (estar preparados para casos de emergencia). Esto también se aplica a los pacientes alérgicos a otras sustancias, por ejemplo, con reacciones cutáneas, prurito o urticaria.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Co. Directora Técnica / M.P. 19259



Al igual que otros inhibidores de la actividad de la prostaglandina sintetasa, tanto el diclofenac sódico como otros AINEs, pueden desatar broncoespasmos si se administra a pacientes asmáticos o con antecedentes de asma bronquial.

Fertilidad femenina

El empleo de diclofenac puede afectar la fertilidad femenina, por lo cual no está recomendado en mujeres que planeen concebir. En aquellas mujeres con dificultades para concebir o que estén bajo estudio por infertilidad, se debe considerar la interrupción del tratamiento.

Precauciones

Pacientes con deterioro de la función renal, cardíaca, hepática y ancianos

Pacientes con deterioro de las funciones renal, cardíaca o hepática, y pacientes ancianos deben mantenerse bajo vigilancia, puesto que el uso de AINEs puede causar el empeoramiento de su condición renal. Se debería utilizar la menor dosis efectiva y monitorear la función renal.

Debe tenerse en cuenta la importancia de las prostaglandinas en el mantenimiento del flujo sanguíneo renal en pacientes con deterioro de las funciones renal y cardíaca, en pacientes tratados con diuréticos o en recuperación de una cirugía mayor. Los efectos sobre la función renal son usualmente reversibles con la discontinuación de la droga.

Función hepática

Diclofenac debe ser suspendido si los valores de laboratorio persisten anormales o se agravan, si se desarrollan signos o síntomas clínicos típicos de hepatopatías o si se presenta alguna otra manifestación clínica (eosinofilia, sarpullido).

Puede producirse hepatitis con diclofenac sin síntomas prodrómicos.

El uso de diclofenac puede desencadenar un ataque en pacientes con porfiria hepática.

Función hematológica

Diclofenac puede inhibir reversiblemente la agregación plaquetaria. Los pacientes con trastornos de la hemostasia, diátesis hemorrágica y anomalías hematológicas deben ser cuidadosamente monitoreados.

Tratamiento prolongado

Todos aquellos pacientes que reciben AINEs deben ser monitoreados como medida precautoria, por ejemplo: función renal, función hepática (elevación de enzimas hepáticas) y recuento sanguíneo. Esto es particularmente importante en pacientes ancianos.

Trastornos respiratorios

Como otras drogas inhibidoras de la actividad de la prostaglandina sintetasa, diclofenac sódico y otros AINEs pueden precipitar broncoespasmo si se administran a pacientes que presentan o tienen antecedentes de asma.

Interacciones medicamentosas

Litio y digoxina

Diclofenac puede aumentar las concentraciones plasmáticas de litio y digoxina. Se recomienda monitorear el nivel sérico de litio y digoxina.

Laboratorios Phoenix S.A. de C.V.
Victoria Carolina Martínez
CC - Directora Técnica / M.P. 19259



Anticoagulantes y agentes antiplaquetarios

Se recomienda precaución debido a que la administración concomitante podría incrementar el riesgo de sangrado. A pesar de que los estudios clínicos no parecen indicar que diclofenac influya sobre los efectos de los anticoagulantes, existen reportes aislados de que el uso combinado de diclofenac y anticoagulantes aumenta el riesgo de hemorragia. En consecuencia, para estar seguro de que no se necesite ajustar la dosis del anticoagulante es necesario un monitoreo de estos pacientes. Como con otros AINEs, altas dosis de diclofenac pueden inhibir reversiblemente la agregación plaquetaria.

Agentes antidiabéticos

Estudios clínicos han demostrado que diclofenac puede utilizarse conjuntamente con agentes antidiabéticos orales sin modificar sus efectos clínicos. Sin embargo, existen reportes aislados de efectos hipo e hiperglucemiantes en los que hubo que ajustar la dosis de los agentes antidiabéticos durante el tratamiento con diclofenac. Por esta razón, se recomienda controlar el nivel de glucosa en sangre como medida precautoria durante el tratamiento concomitante.

Metotrexato

El diclofenac puede inhibir la eliminación tubular renal del metotrexato, y con ello aumentar el nivel de éste. Se recomienda tener cuidado cuando los AINEs, incluido el diclofenac, se administran menos de 24 horas antes de un tratamiento con metotrexato, dado que pueden aumentar las concentraciones de esta sustancia en sangre y, con ello, su toxicidad. Se han reportado casos de toxicidad grave cuando se administraron, dentro de un lapso de 24 horas, metotrexato y un AINE, incluido el diclofenac. Esta interacción proviene de la acumulación del metotrexato como resultado de la insuficiente excreción renal que se da en presencia de un AINE.

Quinolonas

Pueden aparecer convulsiones debidas a la interacción entre quinolonas y AINEs. Esto puede ocurrir en pacientes con o sin antecedentes de epilepsia o convulsiones. Por lo tanto, se debe actuar con precaución cuando se considere el uso de una quinolona en pacientes que están recibiendo un AINE.

Otros AINEs incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2 y corticoides


La coadministración de diclofenac con otros AINEs sistémicos o corticoides puede incrementar el riesgo de sangrado gastrointestinal o ulceración. Se debe evitar el uso concomitante de dos o más AINEs.

Mifepristone

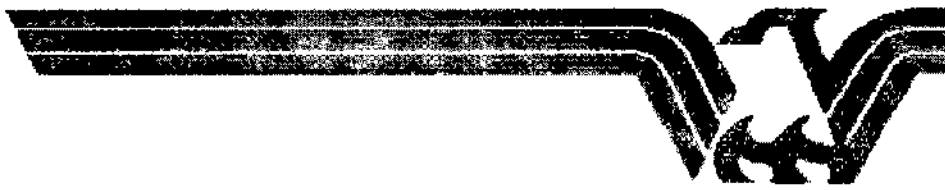
Los AINEs no deberían ser usados por 8 a 12 días luego de la administración de mifepristone pues pueden reducir el efecto de este último.

Diuréticos y antihipertensivos

El uso concomitante de diclofenac, como de otros AINEs, con diuréticos y antihipertensivos (por ejemplo, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) puede reducir el efecto antihipertensivo de éstos al inhibir la síntesis de las prostaglandinas vasodilatadoras. Por lo tanto, se debe tener cuidado al administrar tal combinación, y se debe controlar periódicamente la presión arterial de los pacientes, en especial los ancianos. Los pacientes deben estar debidamente hidratados y se debe considerar la opción de realizar un control de la función renal al inicio del


Laboratorios Phoenix S.A. de C.V.
Victoria Carolina Martínez
Directora Técnica I.M.D. 19253

2370



PHOENIX

tratamiento combinado y periódicamente de allí en adelante, en especial en relación con los diuréticos e inhibidores de la ECA (enzima convertidora de angiotensina), que presentan un mayor riesgo de nefrotoxicidad. El tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio puede aumentar las concentraciones plasmáticas de potasio, lo cual debería ser monitoreado frecuentemente.

Ciclosporina

El diclofenac, como otros AINEs, podría incrementar la nefrotoxicidad de la ciclosporina debido al efecto que posee en las prostaglandinas renales. Por lo tanto, debe administrarse en dosis más bajas que las que se utilizarían para pacientes que no reciban tratamiento con ciclosporina.

Tacrolimus

Existe un posible aumento en el riesgo de nefrotoxicidad cuando se administran AINEs con tacrolimus. Este aumento estaría mediado por los efectos renales antiprostaglandina tanto de los AINEs como del inhibidor de la calcineurina.

Inhibidores potentes del CYP2C9

Se recomienda precaución al prescribir diclofenac junto con inhibidores potentes del CYP2C9 (tales como sulfonpirazona y voriconazol), dado que podrían aumentar significativamente las concentraciones plasmáticas máximas y la exposición al diclofenac debido a la inhibición de su metabolismo.

Fenitoína

Al utilizar la fenitoína concomitantemente con diclofenac, se recomienda controlar las concentraciones plasmáticas de fenitoína, dada la mayor exposición esperable a esta sustancia.

Colestipol y colestiramina

Estos agentes pueden ocasionar un retraso o una disminución de la absorción de diclofenac. Por lo tanto, se recomienda administrar diclofenac al menos una hora antes o entre 4 y 6 horas después de la administración de colestipol/colestiramina.

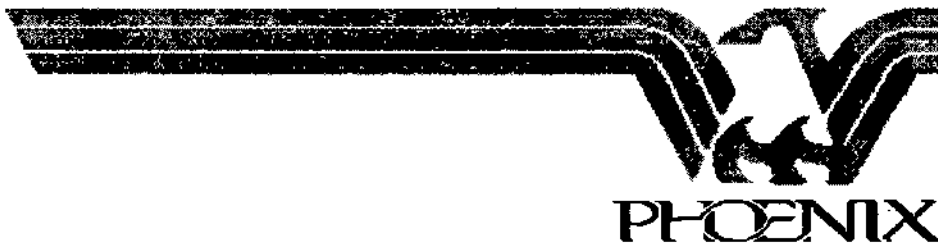
Glucósidos cardíacos

El uso concomitante de glucósidos cardíacos y AINEs puede exacerbar cuadros de insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtrado glomerular y aumentar los niveles plasmáticos del glucósido.

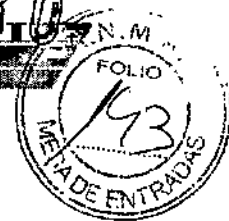
Embarazo

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría tener efectos adversos sobre el embarazo y/o el desarrollo embrionario/fetal. La información obtenida de estudios epidemiológicos sugiere que el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante las primeras etapas del embarazo podría aumentar el riesgo de abortos espontáneos y/o malformación cardíaca y gastrosquisis. El riesgo absoluto de malformaciones cardiovasculares se incrementó desde menos del 1% hasta aproximadamente 1,5%. Se cree que el riesgo aumenta a la par de la dosis y el tiempo de tratamiento. Quedó demostrado que la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas en animales generó un aumento en las pérdidas previas y posteriores a la implantación y en la mortalidad embrionaria y fetal. Además, ha aumentado la incidencia de diversas malformaciones (incluida la cardiovascular) en animales sometidos a inhibidores de la síntesis de prostaglandinas durante el período organogénico.

Laboratorios Phoenix S.A.I.D.F.
Victoria Carolina Martínez
CC - Directora Técnica / M.P. 15229



2370



En el caso de administrar diclofenac a mujeres que planeen concebir o durante el primer trimestre de embarazo, se debe mantener la dosis mínima y durante el menor tiempo de tratamiento posible. Durante el tercer trimestre de embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas podrían exponer el feto a las siguientes afecciones:

- Toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ducto arterioso e hipertensión pulmonar).
- Disfunción renal, que podría derivar en una insuficiencia renal con oligohidramnios.

También podrían exponer a la madre y al neonato, al final del embarazo, a las siguientes afecciones:

- Posible prolongación del tiempo de sangrado (un efecto antiagregante que podría darse incluso con la administración de dosis mínimas).
- Inhibición de las contracciones uterinas, generándose un trabajo de parto tardío o prolongado.

Por todo ello, el uso de diclofenac está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo.

Lactancia

Al igual que otros AINEs, el diclofenac se excreta a través de la leche materna en pequeñas cantidades. Por lo tanto, no se debe administrar diclofenac durante el período de lactancia a fin de evitar efectos indeseables en el infante.

Fertilidad femenina

Al igual que con otros AINEs, el empleo de diclofenac puede afectar la fertilidad femenina, por lo cual no está recomendado en mujeres que planeen concebir. En aquellas mujeres con dificultades para concebir o que estén bajo estudio por infertilidad, se debe considerar la interrupción del tratamiento con diclofenac.

Uso en pediatría

No está aconsejado para uso pediátrico.

Efectos en la capacidad para conducir o utilizar maquinarias

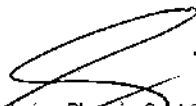
Los pacientes que sufran alteraciones de la vista, mareos, vértigo, alteraciones del sistema nervioso central, somnolencia o fatiga mientras están tomando AINEs deben evitar conducir vehículos o manejar máquinas.

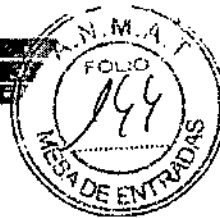
Reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia, empezando por las más frecuentes, de acuerdo con la siguiente pauta: muy frecuentes ($> 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); muy raros ($< 1/10.000$); desconocidas: no se pudieron estimar según los datos disponibles.

Las siguientes reacciones adversas incluyen aquellas reportadas con otro uso a corto o largo plazo.

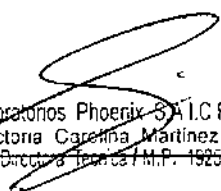
2


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Dc - Directora Técnica / M.P. 19259



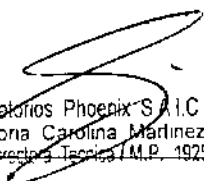
PHOENIX

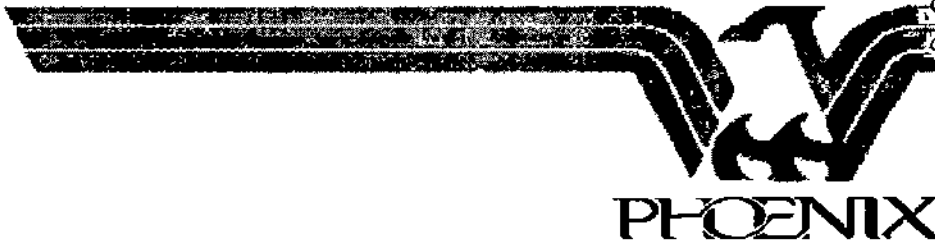
Trastornos hematológicos y linfáticos	
Muy raros	Trombocitopenia, leucopenia, anemia (incluso anemia hemolítica y anemia aplásica), agranulocitosis.
Trastornos inmunológicos	
Raros	Hipersensibilidad, reacciones anafilácticas y anafilactoides (incluso hipotensión y shock).
Muy raros	Edema angioneurótico (incluso edema facial).
Trastornos psiquiátricos	
Muy raros	Desorientación, depresión, insomnio, pesadillas, irritabilidad, trastornos psicóticos.
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea, mareos.
Raros	Somnolencia, cansancio.
Muy raros	Parestesia, pérdida de la memoria, convulsiones, ansiedad, temblores, meningitis aséptica, alteraciones del gusto, accidente cerebrovascular.
Desconocida	Confusión, alucinaciones, alteraciones sensoriales, malestar.
Trastornos oftalmológicos	
Muy raros	Alteraciones de la vista, visión borrosa, diplopia.
Desconocida	Neuritis óptica.
Trastornos del oído y el laberinto	
Frecuentes	Vértigo.
Muy raros	Tinnitus, problemas auditivos.
Trastornos cardíacos	
Muy raros	Palpitaciones, dolor de pecho, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio.


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 Victoria Careña Martínez
 Co-Directora Técnica / M.P. 19259



Trastornos vasculares	
Muy raros	Hipertensión, hipotensión, vasculitis.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Raros	Asma (inclusive disnea).
Muy raros	Neumonitis.
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal, flatulencias, anorexia.
Raros	Gastritis, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, diarrea hemorrágica, melena, úlcera gastrointestinal con o sin sangrado o perforación (a veces fatal, sobre todo en pacientes geriátricos).
Muy raros	Colitis (incluso colitis hemorrágica y exacerbación de la colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn), constipación, estomatitis (incluso estomatitis ulcerosa), glositis, afecciones del esófago, estenosis intestinal diafragmática, pancreatitis.
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Aumento de las transaminasas.
Raros	Hepatitis, ictericia, afecciones hepáticas.
Muy raros	Hepatitis fulminante, necrosis hepática, disfunción hepática.
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	
Frecuentes	Exantema.
Raros	Urticaria.
Muy raros	Erupciones ampollosas, eccema, eritema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), dermatitis exfoliativa, pérdida de cabello, reacciones de fotosensibilidad, púrpura, púrpura alérgica, prurito.


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 Victoria Carolina Martínez
 Co. Directora Técnica / M.P. 19259



Trastornos renales y urinarios	
Muy raros	Disfunción renal aguda, hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico, nefritis intersticial, necrosis papilar renal.
Trastornos generales y eventos propios del sitio de administración	
Raros	Edema.
Sistema reproductivo y trastornos mamarios	
Muy raros	Impotencia.

De las pruebas clínicas y los datos epidemiológicos se desprende que el uso de diclofenac, sobre todo a dosis elevadas (150 mg diarios) y a largo plazo, puede asociarse a un leve incremento en el riesgo de eventos trombóticos arteriales, como infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

Sobredosificación

Síntomas

Los síntomas pueden incluir cefalea, náuseas, vómitos, dolor epigástrico, sangrado gastrointestinal, diarrea, desorientación, excitación, coma, somnolencia, tinnitus, desmayos o convulsiones. En algunos casos de intoxicación significativa pueden ocurrir insuficiencia renal y daño hepático.

Tratamiento

Los pacientes deben ser tratados sintomáticamente según se requiera. Dentro de la hora de la ingestión de una cantidad potencialmente tóxica, se debería considerar el carbón activado. Alternativamente debería considerarse el lavaje gástrico.

Las terapias especiales como diuresis forzada, diálisis o hemoperfusión probablemente no ayuden a la eliminación de los AINEs dada la alta ligadura de éstos a las proteínas y su amplio metabolismo.

Convulsiones frecuentes o prolongadas se deberían tratar con diazepam intravenoso. Otras medidas podrían estar indicadas de acuerdo a las condiciones clínicas del paciente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

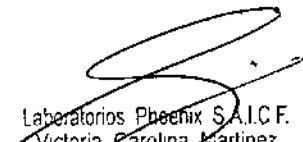
Hospital General de Agudos J. A. Fernández. Tel.: (011) 4808-2655.

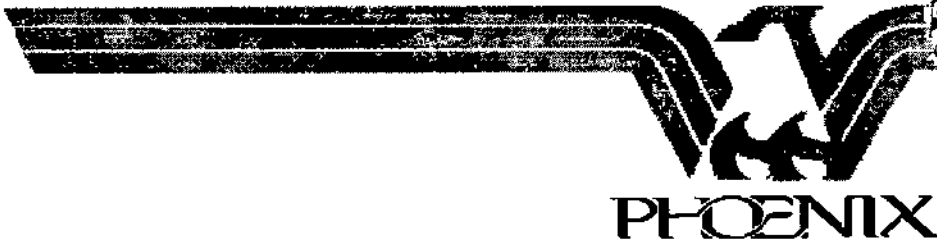
Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555.

Conservación

No exponer a temperaturas mayores de 30°C. Conservar en lugar fresco y seco.

Presentación


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 Victoria Carolina Martínez
 Cc - Directora Técnica / M.P. 19259



Envases con 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de liberación prolongada, siendo la dos últimas presentaciones de uso hospitalario exclusivo.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°.: 48.105.

Director Técnico: Omar E. Villanueva - Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.

Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F. Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires.

e-mail: info@phoenix.com.ar

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión:/...../..... - Disp. N°.....

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Dc - Directora Técnica I.M.P. 19259