



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 1966

BUENOS AIRES, 18 MAR 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002322-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BAGO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada DIOXAFLEX MIGRA / DICLOFENAC POTASICO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50,00mg, aprobada por Certificado N° 47.167.

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 N°: 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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 1966

Que a fojas 81 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 rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada DIOXAFLEX MIGRA / DICLOFENAC POTASICO, aprobada por Certificado N° 47.167 y Disposición N° 3486/98, propiedad de la firma LABORATORIOS BAGO S.A., cuyos textos constan de fojas 2 a 5, 21 a 24 y 40 a 43, para los rótulos y de fojas 6 a 20, 25 a 39 y 44 a 58, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3486/98 los rótulos autorizados por las fojas 2 a 5 y los prospectos autorizados por las fojas 6 a 20, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 1966


ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 47.167 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-002322-11-1

DISPOSICION N° 1966

js


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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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 N°.....**1966**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.167 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS BAGO S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: DIOXAFLEX MIGRA / DICLOFENAC POTASICO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50,00mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3486/98.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010141-97-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 3486/98.-	Rótulos de fs. 2 a 5, 21 a 24 y 40 a 43, corresponde desglosar de fs. 2 a 5.- Prospectos de fs. 6 a 20, 25 a 39 y 44 a 58, corresponde desglosar de fs. 6 a 20.-

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS BAGO S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 47.167 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....18 MAR 2011.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-002322-11-1

DISPOSICIÓN N° **1966**

js

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

PROYECTO DE RÓTULO

Nombre del Producto **Dioxaflex Migra**
Diclofenac Potásico

Forma Farmacéutica: Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Condición de Expendio: EXPENDIO BAJO RECETA

Contenido: 10 comprimidos recubiertos

Fórmula Cual-cuantitativa:

Cada comprimido recubierto contiene:

Diclofenac Potásico	50,00 mg
Excipientes:	
Lactosa	28,00 mg
Carboximetilcelulosa reticulada	6,00 mg
Anhídrido Silícico Coloidal	1,00 mg
Estearato de Magnesio	5,00 mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	200,00 mg
Opadry FX 62W28547 Silver	9,00 mg
Laca Aluminica Amarillo Ocaso.	0,30 mg

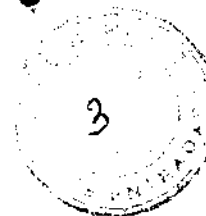
Posología: según prescripción médica.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



1966
ORIGINAL



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.: 47.167



Investigación y Tecnología Argentina

Laboratorios Bagó S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248. Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429. La Plata. Tel.: (0221) 425-9550/54.

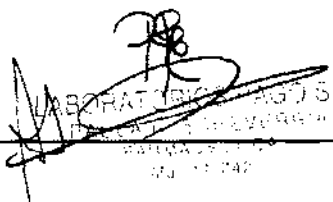
www.bago.com.ar


Fecha de Vencimiento:

Partida Nro.:

Serie de Fabricación:

Nota: Los envases conteniendo 20 y 30 comprimidos recubiertos, llevarán el mismo texto.


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
INDUSTRIA FARMACÉUTICA
Buenos Aires
CALLE 4 NRO. 1429


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
INDUSTRIA FARMACÉUTICA
Buenos Aires
CALLE 4 NRO. 1429

PROYECTO DE RÓTULO

Nombre del Producto **Dioxaflex Migra**
Diclofenac Potásico

Forma Farmacéutica: Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Condición de Expendio: EXPENDIO BAJO RECETA

Contenido: 500 comprimidos recubiertos

Fórmula Cuall-cuantitativa:


Cada comprimido recubierto contiene:


Diclofenac Potásico	50,00 mg
<i>Excipientes:</i>	
Lactosa	28,00 mg
Carboximetilcelulosa reticulada	6,00 mg
Anhídrido Silícico Coloidal	1,00 mg
Estearato de Magnesio	5,00 mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	200,00 mg
Opadry FX 62W28547 Silver	9,00 mg
Laca Aluminica Amarillo Ocaso.	0,30 mg

Posología: según prescripción médica.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PALLA - BUENOS AIRES
REPUBLICA ARGENTINA
1966


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PALLA - BUENOS AIRES
REPUBLICA ARGENTINA
1966



ORIGINAL

966



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.: 47.167



Investigación y Tecnología Argentina

Laboratorios Bagó S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248. Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429. La Plata. Tel.: (0221) 425-9550/54.

www.bago.com.ar

Fecha de Vencimiento:

Partida Nro.:

Serie de Fabricación:

Nota: Los envases conteniendo 1.000 comprimidos recubiertos, llevarán el mismo texto.

[Handwritten signature]
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
FARMACIA SUCURSAL
CALLE 4 NRO. 1429
LA PLATA

[Handwritten mark]

[Handwritten signature]
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NACIONAL DE YOKER
CORP. SUCURSAL
FARMACIA SUCURSAL
Nº. 11.832

PROYECTO DE PROSPECTO**Dioxaflex Migra****Diclofenac Potásico****Comprimidos Recubiertos****Industria Argentina****Condición de Expendio: EXPENDIO BAJO RECETA****FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto contiene:

Diclofenac Potásico	50,00 mg
Excipientes:	
Lactosa	28,00 mg
Carboximetilcelulosa reticulada	6,00 mg
Anhídrido Silíceico Coloidal	1,00 mg
Estearato de Magnesio	5,00 mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	200,00 mg
Opadry FX 62W28547 Silver	9,00 mg
Laca Aluminica Amarillo Ocaso.	0,30 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico. Antiinflamatorio. Antipirético.


INDICACIONES

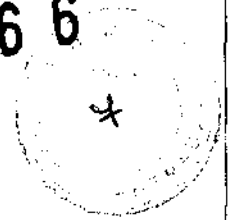
Cefaleas en todos sus tipos.

Procesos inflamatorios agudos y crónicos.

Tratamiento agudo o crónico de signos y síntomas de artrosis (osteoartritis) y artritis reumatoidea.

Dolor posquirúrgico y/o postraumático. Dismenorrea primaria. Síndrome febril.


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
Av. ...
C.P. ...
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
Av. ...
C.P. ...



CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción Farmacológica

Dioxaflex Migra contiene como principio activo Diclofenac, cuyo nombre químico es ácido 2-(2,6-diclorofenilamino) bencenoacético. Es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) derivado del ácido fenilacético con intensa acción antiinflamatoria y analgésica.

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.

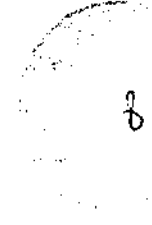
En este sentido, el Diclofenac inhibe ambas isoenzimas ciclooxigenasas conocidas actualmente (COX-1 y COX-2). Se ha informado que el Diclofenac en altas concentraciones inhibe la formación de metabolitos del ácido araquidónico, incluyendo leucotrienos y ácido 5-hidroxicicosatetraenoico (5-HETE). Además, puede inhibir la migración de leucocitos, incluyendo leucocitos polimorfonucleares, hacia el sitio de la inflamación e inhibe la agregación 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.

Farmacocinética

Absorción: el Diclofenac potásico se absorbe en forma completa luego de su administración oral, sin embargo, debido a su metabolismo de primer paso solamente cerca del 50% de la dosis absorbida se encuentra disponible sistémicamente. Ingerido en ayunas, los primeros niveles plasmáticos mensurables se observan dentro de los 5 minutos de su administración. La concentración plasmática máxima se logra aproximadamente en 15 minutos (0,25 hs) cuando se ingiere en ayunas, con un rango de 0,17 hasta 0,67 hs. La absorción no se afecta con alimentos ricos en grasa, pero si la concentración máxima se reduce en un 70%, afectando su efectividad.



Distribución: el volumen aparente de distribución de Diclofenac es de 1,3 l/kg. Más del 99% se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. Esta unión es constante en todo el rango de concentraciones (0,15-105 mcg/ml) logradas con las dosis recomendadas.

Metabolismo: se han identificado cinco metabolitos del Diclofenac en seres humanos tanto en plasma como en orina: 4-hidroxi, 5-hidroxi, 3-hidroxi, 4,5-dihidroxi y 3-hidroxi-4-metoxidiclofenac. El mayor metabolito del Diclofenac, el 4-hidroxi-diclofenac, posee una débil actividad farmacológica. Su formación es primariamente mediada por el CYP2C9. El CYP3A4 y el CYP2C8 son responsables de la formación de los metabolitos menores. Tanto el Diclofenac como sus metabolitos oxidativos sufren glucuronidación y sulfatación previamente a su excreción biliar.

Eliminación: Diclofenac es excretado por vía renal y biliar, principalmente como metabolitos en forma de glucuronatos o sulfatos. Pequeñas cantidades de Diclofenac no transformado se eliminan en la orina. Aproximadamente el 65% de la dosis se excreta por orina y cerca del 35% por bilis, como conjugados de Diclofenac inalterado más sus metabolitos. La vida media del Diclofenac no metabolizado es de aproximadamente 2 horas.

Los pacientes con deterioro leve a moderado de la función renal no requieren ajuste de dosis.

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

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 inicial: 1 comprimido recubierto de **Dioxaflex Migra** cada 8 horas.

Dosis de mantenimiento: 1 comprimido recubierto de **Dioxaflex Migra** cada 12 horas.

Dosis máxima: 3 comprimidos recubiertos de **Dioxaflex Migra** por día, repartidos en 3 tomas, cada 8 horas.

- Ingerir los comprimidos recubiertos indistintamente antes, durante o después de comidas ligeras. La administración conjuntamente con comidas abundantes puede disminuir la velocidad y el grado de absorción de la sustancia activa.
- 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.

Modo de Administración

Ingerir los comprimidos recubiertos con una cantidad suficiente de líquido.

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. Insuficiencia cardíaca severa.

Pacientes con dolor perioperatorio de cirugía de revascularización miocárdica, que presenten un riesgo elevado de sangrado posoperatorio, anticoagulados, con alteraciones de la hemostasia o de la hematopoyesis, o con hemorragias cerebrovasculares.

ADVERTENCIAS**Riesgo cardiovascular**

Los AINE pueden aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares trombóticos serios, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, que pueden ser fatales. Este riesgo puede aumentar con la duración del uso. Los pacientes con enfermedades cardiovasculares o con factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares pueden presentar un riesgo mayor. **Dioxaflex Migra** está contraindicado para el tratamiento del dolor perioperatorio de la cirugía de revascularización miocárdica.

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 este grupo poblacional.

En los ancianos y en pacientes con historial de úlcera, sobre todo con complicaciones hemorrágicas o de perforación (ver "CONTRAINDICACIONES"), el riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es más alto a medida que aumenta la dosis de AINE. En estos pacientes se debe iniciar el tratamiento con la dosis más baja disponible y debe considerarse el empleo concomitante de agentes protectores (misoprostol o inhibidores de la bomba protónica), al igual que en pacientes que ingieran dosis bajas de aspirina u otros fármacos que puedan aumentar el riesgo de trastornos gastrointestinales (ver "Interacciones Medicamentosas").

Los pacientes con historial de toxicidad gastrointestinal, particularmente los ancianos, deben informar cualquier síntoma gastrointestinal desacostumbrado (sobre todo hemorragia gastrointestinal) especialmente en las etapas iniciales del tratamiento.

Se deberá prestar particular atención a los pacientes que ingieran medicamentos concomitantes que podrían aumentar el riesgo de úlcera o hemorragia, como

corticosteroides orales, anticoagulantes orales, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina o agentes antiagregantes como la aspirina (ver "Interacciones Medicamentosas"). Ante la aparición de hemorragia o úlcera gastrointestinal en pacientes que consumen **Dioxaflex Migra** deberá suspenderse el tratamiento.

Se tendrá precaución al administrar AINE en pacientes con historial de enfermedades gastrointestinales (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) ya que estos trastornos podrían exacerbarse. (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Efectos hepáticos

Pueden presentarse alteraciones en una 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 crónico 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 (por 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 otros 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.

PRECAUCIONES**Generales**

Dioxaflex Migra, no debe ser usado concomitantemente con otros productos que contengan el mismo principio activo 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 Diclofenac. Debido a que los metabolitos del Diclofenac se eliminan primariamente por vía urinaria, es aconsejable vigilar estrictamente y eventualmente ajustar la dosis, a los pacientes bajo tratamiento con este fármaco, 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 pre-existente

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 pre-existente.

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.

En casos aislados se ha informado reacciones cutáneas graves en asociación con el uso de AINE, algunas de ellas fatales, que incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (ver "REACCIONES ADVERSAS"). El riesgo más alto se presenta generalmente durante el primer mes de tratamiento. Ante la primera aparición de *rash* cutáneo, lesiones en la mucosa o cualquier otro signo de hipersensibilidad se deberá interrumpir el tratamiento con **Dioxaflex Migra**.

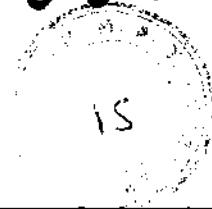
Interacciones Medicamentosas

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.

***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.

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.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y antagonistas de la angiotensina II

Los AINE pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros medicamentos antihipertensivos. En algunos pacientes con función renal comprometida (por ejemplo pacientes deshidratados o ancianos con compromiso de la función renal) la administración concomitante de un inhibidor de la ECA o de un antagonista de la angiotensina II y de agentes que inhiben el sistema de la ciclooxigenasa puede aumentar el deterioro de la función renal, pudiendo llegar a una insuficiencia renal aguda, generalmente reversible.

Dado que estas interacciones pueden aparecer con el empleo concomitante de **Dioxaflex Migra** e inhibidores de la ECA o antagonistas de la angiotensina II, la combinación deberá administrarse con precaución, particularmente en ancianos.

Se recomienda hidratar al paciente y controlar la función renal al inicio del tratamiento concomitante.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver "ADVERTENCIAS").

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.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

Estudios a largo plazo de carcinogenicidad en ratas a las que se administró Diclofenac Sódico a más de 2 mg/kg/día han revelado no incrementar 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.

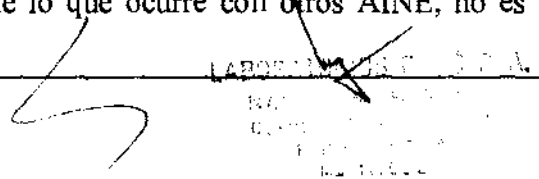
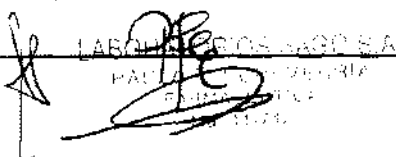
Un riesgo para el feto lo constituye la posibilidad de cierre prematuro del conducto arterioso asociado al uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, por lo que Diclofenac debería ser evitado en la última etapa del embarazo.

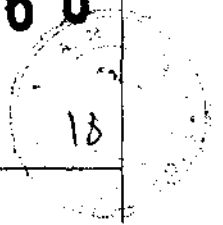
Se desaconseja el uso de **Dioxaflex Migra**, al igual que de todo otro inhibidor de la síntesis de la prostaglandina y de la ciclooxigenasa, en mujeres que desean quedar embarazadas.

Se deberá suspender la administración de **Dioxaflex Migra** en mujeres que se encuentran en tratamiento por infertilidad.

Parto y alumbramiento

No se conocen efectos del Diclofenac sobre el trabajo de parto y alumbramiento en mujeres embarazadas. Sobre la base de lo que ocurre con otros AINE, no es posible





descartar totalmente que el Diclofenac pueda inhibir las contracciones uterinas y demorar el nacimiento.

Lactancia

Debido a las reacciones adversas 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

Este medicamento no es adecuado para niños menores de 12 años.

Uso en geriatría

Como con otros AINE, es probable que los pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) posean menor tolerancia a las reacciones adversas que los jóvenes, por lo cual se recomienda precaución en este grupo etario.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos o utilizar maquinaria

Es recomendable que los pacientes que experimenten vértigo u otros trastornos del SNC se abstengan de conducir vehículos u operar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

A las dosis terapéuticas el producto es generalmente bien tolerado. Se han descrito las siguientes reacciones adversas en posible relación de causalidad con la administración de Diclofenac:

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, erupciones cutáneas.

Sentidos: tinnitus.

Raras: Incidencia < 1%

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

LABORATORIO BAGÓ S.A.
FARMACIA S.A.
FARMACIA S.A.
FARMACIA S.A.
FARMACIA S.A.

LABORATORIO BAGÓ S.A.
FARMACIA S.A.
FARMACIA S.A.
FARMACIA S.A.
FARMACIA S.A.

Cardiovasculares: hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva. Palpitaciones.

Gastrointestinales: vómitos, ictericia, melena, estomatitis, sequedad de mucosas, diarrea sanguinolenta, gastritis, hepatitis, pancreatitis, exacerbación de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. *Aisladamente:* lesiones esofágicas, constipación, necrosis hepática, cirrosis, síndrome hepatorenal, colitis.

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

Sistema nervioso: insomnio / somnolencia, trastornos de la sensibilidad, trastornos de la memoria, desorientación, temblores, pesadillas, depresión, ansiedad, diplopía, irritabilidad, reacciones psicóticas. *Aisladamente:* meningitis aséptica y convulsiones.

Respiratorio: epistaxis, asma, edema laríngeo, dolor torácico.

Piel y faneras: alopecia, urticaria, dermatitis, angioedema. *Aisladamente:* síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatitis ampollar, necrólisis epidérmica tóxica, eritrodermia, erupciones bullosas, eccema, púrpura, inclusive púrpura alérgica.

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

Urogenital: proteinuria, hematuria. *Aisladamente:* síndrome nefrótico, oliguria, necrosis papilar, insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial. Impotencia (no está confirmada su relación con Diclofenac).

SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosis 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 de acuerdo a la sintomatología presente.

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 el fármaco es excretado en la orina.

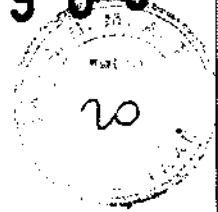
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, por ejemplo:

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,



ORIGINAL

1966



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, 20, 30, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos, siendo las 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 MIGRA, DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 47.167

Fecha de última revisión:

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



Investigación y Tecnología Argentina

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.
FARMACIA
CALLE 4 NRO. 1429
LA PLATA, Pcia. de Buenos Aires

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
FARMACIA
CALLE 4 NRO. 1429
LA PLATA, Pcia. de Buenos Aires