



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

DISPOSICIÓN Nº

5349

BUENOS AIRES, 14 SEP 2010

Visto el Expediente Nº 1-0047-0000-011758-09-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT),
y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS BAGO S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que la solicitante requiere la aprobación de un nuevo producto medicinal, el Dioxaflex Protect, constituido por una nueva asociación terapéutica de Diclofenac sódico y Omeprazol.

Que de la misma no existe un producto similar comercializado en la República Argentina, ni uno similar autorizado para su consumo público en por lo menos uno de los países que integran el Anexo I del Decreto 150/92.



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

DISPOSICIÓN N°

5 3 4 9

reumatoidea; 2- tratamiento a corto plazo de la artrosis (osteoartritis); 3- tratamiento a corto plazo de otros procesos inflamatorios y dolorosos y 4- prevención de la úlcera gástrica asociada al uso de AINES.

Que las patologías sintéticamente destinadas al tratamiento por el nuevo compuesto serían tratamiento sintomático de artritis reumatoidea, artrosis, y otras afecciones inflamatorias con protección de pacientes que tienen riesgo elevado de desarrollar lesiones gastrointestinales inducidas por los AINES.

Que su acción terapéutica, basada en la doble asociación de sus componentes es: analgésico, antiinflamatorio, antipirético, no esteroideo, (AINE); además es inhibidor de la secreción ácida gástrica, y antiácido.

Que si bien no existe un medicamento similar con esta asociación en el mercado farmacéutico nacional e internacional, ambos principios activos por separado están comercializados en dichos mercados desde hace unos 35 años para el diclofenac y el omeprazol data de 18 años en el arsenal terapéutico de la medicina.

Que por otra parte ha sido aprobada hace años, por esta Administración una asociación de parecidas características conteniendo diclofenac sódico, con la prostaglandina gastroprotectora, misoprostol (Oxaprost).

Que Dioxaflex Protect es una asociación mas moderna y racional, para la vía oral, que contiene en su única concentración por unidad posológica: cápsulas duras: diclofenac sódico 75 mg , omeprazol 10 mg.

Que según el informe producido por la DEM, los fundamentos técnicos y médicos de la nueva asociación terapéutica son las siguientes: Que el omeprazol es un



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

DISPOSICIÓN Nº

5349

inhibidor de la bomba de protones de la mucosa gástrica con estructura química de benzimidazol sustituido; es un inhibidor del sistema enzimático ATPasaH⁺/K⁺ bloqueando el último paso en la producción de ácido gástrico, cuyo efecto está relacionado con la dosis inhibiendo tanto la secreción basal como la estimulada independiente del tipo de estímulo empleado.

Que el omeprazol es lábil al ácido por lo que es rápidamente degradado por el ácido presente en el estómago.

Que el agregado al nuevo compuesto del omeprazol en Dioxaflex Protect está fundamentado en que el fármaco es un potente neutralizante del ácido gástrico protegiendo así al diclofenac de la degradación en el estómago y mejorando su biodisponibilidad.

Que las razones terapéuticas para el agregado de un potente inhibidor de la bomba protónica a un AINE de buena eficacia y seguridad antiinflamatoria como es el diclofenac, basadas en la experiencia de ensayos internacionales de fases III y IV son las siguientes: 1- riesgo de lesiones gastrointestinales en pacientes medicados con AINE si tienen más de 60 años. Que este grupo aumenta exponencialmente el riesgo de sangrado si tienen más de 75 años; 2- Gran cantidad de pacientes que necesitan un antiinflamatorio y tienen antecedentes de ulcera péptica o síntomas relacionados; 3- Pacientes que por diversas patologías están medicados con corticoesteroides; 4- Pacientes con comorbilidades graves como neoplasias, etc.; 5- Pacientes anticoagulados o antiagregados; 6- Pacientes tabaquistas o con adicción alcohólica y 7 - El riesgo de ulcera digestiva es independiente del tiempo que ingiera AINEs.



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

DISPOSICIÓN N° 5349

Que, continúa informando la DEM, por los motivos anteriores un instituto de relevancia farmacoterapéutica de valor mundial como el NICE (National Institute of Clinical Excellence) de Inglaterra plantea el uso concomitante de antiulcerosos inhibidores de bomba protónica en forma preventiva en todos los grupos de riesgo de pacientes que se mediquen con AINEs.

Que además en grandes estudios multicéntricos publicados y que figuran en la bibliografía anexa como el estudio Omnium, el Astronaut y el Oppulent, el omeprazol es el que tiene el mejor resultado profiláctico frente a muchos otros antiácidos, inhibidores de bomba protónica o la cimetidina, ranitidina, el misoprostol, etc.

Que respecto de la Farmacocinética del producto, la DEM informa: El diclofenac sódico se presenta en forma de microencapsulado gastrorresistente que mejora la tolerabilidad y permite la rápida evacuación gástrica de la sustancia activa, y al ponerse ésta en contacto precoz con la mucosa del intestino delgado; que se acorta así el tiempo de inicio de la absorción y por ende acortando el comienzo de su acción terapéutica.

Que una ventaja destacable del diclofenac es su muy buena biodisponibilidad por absorción oral, del 98%, con la Concentración plasmática máxima a los 160 minutos de la ingestión, con unión a las proteínas del plasma del 99 % y con un Volumen de distribución de 0.12 a 0.17 l/kg; dos hs. después de la Concent. Max., la concentración en líquidos sinoviales supera a la plasmática, manteniéndose ello hasta 12 hs., mientras el Clearance sistémico total en plasma asciende a 263 ± 56 ml/min.

Que el tiempo medio de eliminación es 1-2 hs.; diclofenac se metaboliza en hígado y se excreta vía biliar y renal como metabolitos de glucuronatos y sulfatos, y



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

DISPOSICIÓN Nº

5349

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 5º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que :a) El producto estudiado encuadra en la definición de especialidad medicinal, contemplada por la norma legal vigente, según consta en el informe fecha 28/8/09; b) La información preclínica aportada, se considera aceptable para los fines terapéuticos propuestos; c) El producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente; d) Los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que en el informe producido por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, se señala que el producto se presenta en la forma farmacéutica de cápsulas duras conteniendo como principios activos por unidad posológica: diclofenac sódico 75 mg y omeprazol 10 mg.

Que el nuevo producto es farmacológicamente una asociación fija de un analgésico, antiinflamatorio y antipirético no esteroideo (AINE) y un inhibidor de la secreción ácida gástrica, destinado al: 1- tratamiento sintomático de la artritis



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

RESOLUCIÓN N.º

5349

solo 1 % de dosis eliminada en orina es diclofenac libre; que los conjugados son 5-10 % de la dosis recuperada urinaria y solo el 5 % se elimina por bilis.

Que el metabolito principal es el 4-hidroxiclofenac con el 40 % de la dosis excretada.

Que otros metabolitos representan el 10 al 20 % de la dosis eliminada por orina.

Que esta eliminación de diclofenac y sus metabolitos es relativamente rápida pues el 40 % de la dosis administrada se elimina en las 12 hs. post administración.

Que los parámetros farmacocinéticos de diclofenac se mantienen constantes después de administraciones repetidas en sanos o con alteraciones de la función hepática; en cambio puede haber acumulación en pacientes con insuficiencia renal.

Que el omeprazol también se absorbe rápidamente por via oral, siendo la biodisponibilidad absoluta del 30-40% por metabolismo presistémico.

Que esto aumenta en pacientes con insuficiencia hepática crónica por disminución del first-pass. La absorción en el intestino delgado se completa a 3-6 hs. y las Concentraciones plasmáticas pico son a las 0.5-3.5 hs.

Que se une a las proteínas del plasma en 95 %, con Volumen de distribución de 0.3 l/kg y una biodisponibilidad no interferida por alimentos.

Que asimismo, el Omeprazol se metaboliza en hígado por el sistema del Citocromo P450 y su metabolito principal es el hidroxioimeprazol, que no mostró efectos sobre la secreción ácida.



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

DISPOSICIÓN N.º

5349

Que la vida media de eliminación es de 0.5 a 1 hs. y con disfunción hepática se prolonga a 3 hs.; mientras que el 70 % de la dosis se elimina por orina y el 20 % por heces y la eliminación no se altera en pacientes con función renal alterada.

Que respecto de los Criterios de seguridad y eficacia del producto, la DEM informa: Para el cumplimiento de los criterios de seguridad y eficacia terapéutica requeridos por la reglamentación del artículo 5 del Decreto 150/92, el recurrente presenta la bibliografía, agregadas de fojas 186 a 295.

Que entre la mencionada se incluyen: Información bibliográfica sintética preclínica y clínica de diclofenac; Información química, preclínica y clínica de omeprazol, y de diclofenac, tomados individualmente de las farmacopeas USP Dictionary, ed. 2007, USP Drug Information, de Martindale, Suiza, y AHFS Drug Information, a partir de fojas 32-48; trabajos preclínicos de omeprazol en distintas especies animales incluyendo toxicidad aguda, subaguda y crónica (en ellos se estudia en animales el potente efecto del omeprazol, un derivado benzimidazólico sustituido, que actúa en la inhibición de la bomba protónica (H⁺ + K⁺)-ATPasa en las células parietales gástricas por oxidación de los grupos sulfidrilos) y en cuanto a información clínica se agregan dieciocho trabajos completos publicados todos en revistas con referato internacional, especialmente referidos a la actividad de fases I, II y III en ensayos clínicos del omeprazol.

Que se incluyen el trabajo de revisión de Arya y Rossos con mas de 520 pacientes tratados en distintas universidades, clínicas y diferentes patologías



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

DISPOSICIÓN N°

5349

gastrodigestivas con buenos resultados citoprotectores por el omeprazol en formulación oral hasta 12 semanas.

Que ello está publicado en *Geriatrics and Aging* 2002; 5(10):28-31 que la tasa de prevención en pacientes con AINEs para úlcera gastroduodenal fue del 75-100% a las 4 semanas.

Que se resaltan en ellos tanto una vida media de eliminación de 2 hs., lo que en estudios farmacocinéticos se emplea para recomendar la posología de una o dos tomas diarias, con lo que se diferencia el omeprazol.

Que otros trabajos internacionales agregados al expediente fundamentan en sus resultados la eficacia y seguridad de omeprazol en pacientes ulcerosos con o sin *H. pylori*.

Que asimismo se incluyen trabajos con omeprazol vía oral en 170 pacientes con gastroduodenitis aguda randomizado contra ranitidina.

Que en este caso la eficacia terapéutica es superior y la tolerabilidad a corto plazo es claramente similar entre ambos.

Que en estos trabajos se revisa la muy aceptable tolerabilidad del omeprazol, sus escasos efectos adversos en las dosis diarias de 10 hasta 40 mg, su ventaja de administración única diaria, su biodisponibilidad oral absoluta del 80%, con una concentración plasmática máxima de 0.8- 1.9 mg/l.

Que el omeprazol tiene una Vida media de eliminación plasmática de 1.5 +/- 0.5 hora y elevada unión a las proteínas plasmáticas del 95%.



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

DISPENSACIÓN N° 5349

Que clínicamente el nuevo producto no es necesario que deba ingerirse con el estómago vacío antes de las comidas, pero sí con las cápsulas sin masticar y abundante cantidad de líquido, preferentemente por la mañana y antes de cenar.

Que respecto a los Aspectos farmacológicos de la nueva asociación la DEM informa.

Que si bien el Dioxaflex Protect como asociación fija es única, la estructura química del omeprazol (fojas 186-187) así como los efectos selectivos inhibidores sobre la bomba protonica (H⁺ + K⁺)- ATPasa en las células parietales gástricas son similares a todos los fármacos de ese grupo como pantoprazol, lanzoprazol, rabeprazol, omeprazol.

Que Omeprazol tiene asimismo actividad demostrada frente al *Helicobacter pylori* porque inhibe selectivamente la ureasa necesaria para la colonización local de la bacteria.

Que el diclofenac es un derivado del ácido fenilacético con potente, eficaz y seguro efecto clínico antiinflamatorio y analgésico; se presenta en el compuesto en forma de un microencapsulado gastrorresistente y su mecanismo de acción antiinflamatoria es a través de inhibición de las prostaglandinas tanto en el proceso de síntesis como en su liberación en el foco inflamatorio; la inhibición alcanza por igual a las dos isoenzimas ciclo-oxigenasas denominadas como COX1 y COX2.

Que el efecto analgésico se realiza a nivel periférico bloqueando los mediadores nociceptivos que generan impulsos dolorosos.



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

DISPOSICIÓN Nº

5349

Que además tiene efecto analgésico central no opioide a nivel hipotalámico y los trabajos farmacológicos en laboratorio han mostrado efecto antipirético por disminución de prostaglandinas en el centro regulador térmico del hipotálamo.

Que estas características lo hacen a Dioxaflex Protect asimilable a la asociación clínica y que por separado y con indicación médica se están utilizando en todos los pacientes donde el riesgo de ulceración frente a antiinflamatorios es evidente clínicamente.

Que señala la DEM que la bibliografía preclínica y clínica, acompañada es suficiente para garantizar los requisitos de la reglamentación vigente en cuanto a eficacia terapéutica, seguridad y tolerabilidad necesarias (considerar el resumen y trabajos completos de fojas 186- 295 y la Farmacopea Argentina 7ª. Edición).

Que atento a los resultados del “Estudio farmacocinético de cápsulas conteniendo la asociación: Diclofenac 75 mg y Omeprazol 10 mg”, Protocolo BA 04/09, autorizado por Disposición ANMAT N° 2346/10 presentados por la solicitante a fs 319 a 353, la DEM considera a los mismos aceptables, teniendo en cuenta que han sido realizados de acuerdo con las Buenas Prácticas de Investigación Clínica, dando por cumplimentados los requerimientos correspondientes.

Que finalmente la DEM informa que: a) La indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos se consideran aceptables; b) Los proyectos de rótulos presentados a fojas 59-60 son acordes a las normas para medicamentos de venta bajo receta, por lo que son aprobados.



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

DISPOSICIÓN Nº

5349

Que concluye la DEM que, desde el punto de vista médico y técnico, están cumplidos los requisitos exigidos por el Artículo 5º para la aprobación de una nueva especialidad medicinal con una asociación fija en la forma farmacéutica de cápsulas duras con única concentración de 75 mg de diclofenac sódico y 10 mg de omeprazol.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial DIOXAFLEX



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

DISPOSICIÓN N°

5349

PROTECT y nombre/s genérico/s DICLOFENAC SODICO + OMEPRAZOL, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.4., por LABORATORIOS BAGO S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2° - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s, figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3° - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4° - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° _____, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5°- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.



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

DISPOSICIÓN N° **5349**

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-011758-09-4

DISPOSICIÓN N°:

5349

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT

Nº: 5349

Nombre comercial: DIOXAFLEX PROTECT.

Nombre/s genérico/s: DICLOFENAC SODICO + OMEPRAZOL

Forma/s farmacéutica/s: CAPSULAS DURAS.

Industria: AGENTINA.

Lugar/es de elaboración: CALLE 4 n° 1429, LA PLATA, PROV. DE BUENOS AIRES (ELABORACIÓN DEL GRANEL Y ENVASADO) Y SANTA ROSA 3676 SAN FERNANDO PROV. DE BUENOS AIRES Y VIRREY LINIERS 667/73 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (ENCAPSULADO DEL GRANEL).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULAS DURAS.

Nombre Comercial: DIOXAFLEX PROTECT.

Clasificación ATC: M01B55.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO SINTOMATICO DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA, LA ARTROSIS (OSTEOARTROSIS) Y OTROS PROCESOS

R
✓
H



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

INFLAMATORIOS EN PACIENTES CON UN RIESGO ELEVADO DE DESARROLLAR LESIONES GASTROINTESTINALES INDUCIDAS POR AINE.

Concentración/es: 75 MG de DICLOFENAC SODICO, 10 MG de OMEPRAZOL.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: DICLOFENAC SODICO 75 MG, OMEPRAZOL 10 MG.

Excipientes: POLISORBATO 60 0.254 MG, TALCO 5.582 MG, AZUCAR 13 MG, DIOXIDO DE TITANIO 1.291 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 5 MG, POLISORBATO 80 0.582 MG, CARBONATO DE MAGNESIO 7.524 MG, HIDROXIDO DE SODIO 0.173 MG, ALMIDON 7.762 MG, HIDROXIPROPILCELULOSA 0.5 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.173 MG, ALGINATO DE SODIO 25.932 MG, BICARBONATO DE SODIO 25.932 MG, PEG 6000 1.291 MG, EUDRAGIT L100-55 13.082 MG, ESFERAS DE AZUCAR 54 MG, FOSFATO ACIDO DE SODIO 0.3 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO / PVC - AL - OPA.

Presentación: POR 10, 14, 20, 28, 30 Y 40 CAPSULAS DURAS.

Contenido por unidad de venta: POR 10, 14, 20, 28, 30 Y 40 CAPSULAS DURAS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA CONTROLADA NO MAYOR DE 25° C
PRESERVAR DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°:

Handwritten signature and initials.

5349

Handwritten signature of Dr. Carlos Chiale.
DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 5349

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

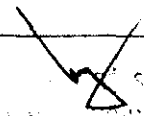
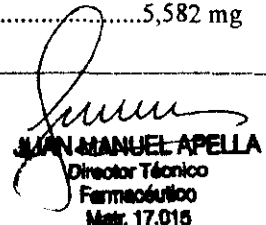
PROYECTO DE RÓTULO**Dioxaflex Protect****Diclofenac****Omeprazol****Cápsulas**

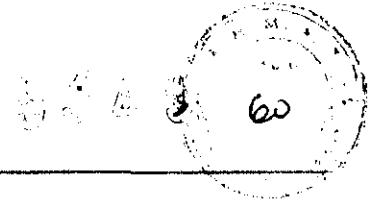
Industria Argentina

Condición de Expendio: EXPENDIO BAJO RECETA**Contenido:** 10 Cápsulas**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

Cada Cápsula contiene:

Diclofenac Sódico	75,000 mg
Omeprazol	10,000 mg
Excipientes:	
Alginato de Sodio.....	25,932 mg
Almidón.....	7,762 mg
Azúcar.....	13,000 mg
Bicarbonato de Sodio.....	25,932 mg
Carbonato de Magnesio.....	7,524 mg
Dióxido de Silicio Coloidal.....	0,173 mg
Dióxido de Titanio.....	1,291 mg
Esferas de Azúcar.....	54,000 mg
Eudragit L 10055.....	13,082 mg
Fosfato Ácido de Sodio.....	0,300 mg
Hidróxido de Sodio.....	0,173 mg
Hidroxipropilcelulosa.....	0,500 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa.....	5,000 mg
PEG 6000.....	1,291 mg
Polisorbato 60.....	0,254 mg
Polisorbato 80.....	0,582 mg
Talco.....	5,582 mg


INDUSTRIA ARGENTINA S.A.
REGLAMENTO N.º 17.015
FARMACIA S.A.
S.º 17.015
JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015



Posología: según prescripción médica.

Conservar al abrigo del calor (no mayor de 25 °C). No retirar de su envase original hasta el momento de ingerir.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.



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

www.dioxaflex.com

Fecha de vencimiento:

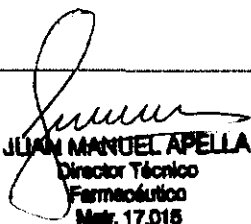
Partida Nro.:

Serie de Fabricación:

Precio:

Nota: Los envases conteniendo 14, 20, 28, 30 y 40 Cápsulas llevarán el mismo texto.

NACIONAL DE CONTROL
FARMACÉUTICA
N.º 11.000



JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.016

PROYECTO DE PROSPECTO**Dioxaflex Protect
Diclofenac
Omeprazol****Cápsulas**

Industria Argentina

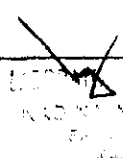
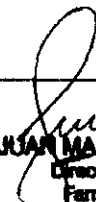
Condición de Expendio: EXPENDIO BAJO RECETA**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

Cada Cápsula contiene:

Diclofenac Sódico	75,000 mg
Omeprazol	10,000 mg
Excipientes:	
Alginato de Sodio.....	25,932 mg
Almidón.....	7,762 mg
Azúcar.....	13,000 mg
Bicarbonato de Sodio.....	25,932 mg
Carbonato de Magnesio.....	7,524 mg
Dióxido de Silicio Coloidal.....	0,173 mg
Dióxido de Titanio.....	1,291 mg
Esferas de Azúcar.....	54,000 mg
Eudragit L 10055.....	13,082 mg
Fosfato Ácido de Sodio.....	0,300 mg
Hidróxido de Sodio.....	0,173 mg
Hidroxiopropilcelulosa.....	0,500 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa.....	5,000 mg
PEG 6000.....	1,291 mg
Polisorbato 60.....	0,254 mg
Polisorbato 80.....	0,582 mg
Talco.....	5,582 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA**Analgésico, antiinflamatorio y antipirético no esteroideo (AINE).
Inhibidor de la secreción ácida gástrica.****INDICACIONES**

Tratamiento sintomático de la artritis reumatoidea, la artrosis (osteoartritis) y otros procesos inflamatorios en pacientes con un riesgo elevado de desarrollar lesiones gastrointestinales inducidas por AINE.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**Acción Farmacológica****Diclofenac**
LICENCIADO EN FARMACIA
N.º 10.111.111
Buenos Aires, Argentina
JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015

Dioxaflax Protect contiene Diclofenac Sódico en un microencapsulado gastrorresistente. Es un antiinflamatorio no esteroide (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 ciclo-oxigenasas 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-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.

Omeprazol

El Omeprazol es un inhibidor selectivo de la bomba de protones. Suprime la secreción de ácido gástrico mediante una inhibición específica del sistema enzimático hidrógeno-adenosintrifosfatasa potásica (H^+ , K^+ -ATPasa) ubicado en la superficie secretoria de las células parietales. De esta manera, inhibe el transporte final de los iones hidrógeno hacia el lumen gástrico. La inhibición comprende tanto a la secreción basal como a la estimulada, independientemente de la fuente del estímulo. Su actividad contra el *Helicobacter pylori* se produce por una inhibición selectiva de la ureasa necesaria para su colonización gástrica.

Farmacocinética

Diclofenac

Dioxaflax Protect contiene Diclofenac Sódico en un microencapsulado gastrorresistente que aumenta su tolerabilidad y permite, además, una rápida evacuación gástrica de la sustancia activa, logrando ésta ponerse en contacto con el intestino delgado en forma más precoz, acortando de esta manera, el tiempo de inicio de su absorción intestinal y, por consiguiente, de su acción terapéutica.

Después de la administración oral, la absorción gastrointestinal del Diclofenac es completa y rápida. Las concentraciones plasmáticas máximas son alcanzadas aproximadamente 160 minutos 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-hidroxidiclofenac, y constituye aproximadamente el 40% de la dosis total excretada. Otros tres metabolitos del Diclofenac (3-hidroxi, 5-hidroxi, 4-5-dihroxidiclofenac) 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 alteración de la función hepática (hepatitis crónica, cirrosis sin descompensación portal) presentan cinética y metabolización del fármaco similares a las de los sujetos sanos.

Omeprazol

Luego de administración oral, el Omeprazol se absorbe rápidamente. Su biodisponibilidad absoluta es del 30-40% debido a su metabolismo presistémico. Estos valores se incrementan al 100% en pacientes con disfunción hepática crónica debido a la disminución del primer paso hepático. La absorción se realiza en el intestino delgado y se completa a las 3-6 horas; la concentración pico se logra a las 0,5-3,5 horas.

El volumen de distribución promedio del Omeprazol es de 0,3 l/kg. Este valor es similar en sujetos sanos y en pacientes con insuficiencia renal; en ancianos y pacientes con insuficiencia hepática es algo menor. Se une a las proteínas plasmáticas en un 95% y su biodisponibilidad no depende de la ingesta de alimentos.

La transformación metabólica del Omeprazol se produce en el hígado mediante el sistema enzimático del Citocromo P450 (CYP). Tanto el principal metabolito (hidroxiomeprazol) como el resto no han demostrado tener efectos sobre la secreción ácida.

La vida media de eliminación es de 0,5-1 hora en pacientes con la función hepática normal; en pacientes con disfunción hepática crónica este valor fue de 3 horas.

El 70-77% de la dosis se elimina metabolizada en la orina, mientras un 18-23% lo hace en las heces. No se ha detectado el fármaco inalterado en la orina. La eliminación no se altera en pacientes con la función renal disminuida.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN:

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

- 1 cápsula de **Dioxaflex Protect** cada 12 horas (con desayuno y cena).

Esquema Posológico

DESAYUNO	CENA
1 cápsula de Dioxaflex Protect	1 cápsula de Dioxaflex Protect

La duración del tratamiento se determinará según criterio médico de acuerdo al tipo y a la evolución de la afección.

Dosis máxima recomendada: Diclofenac 150 mg (2 cápsulas por día).

Modo de Administración: ingerir las cápsulas enteras 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 activa. Insuficiencia hepática o renal severa.

ADVERTENCIAS

Diclofenac

Efectos gastrointestinales asociados al tratamiento con AINE

Pueden generarse enfermedad úlcero-péptica y hemorragias digestivas y perforaciones, aún en ausencia de síntomas característicos previos.

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.

Estudios clínicos han demostrado que la asociación con Omeprazol reduce significativamente la aparición de estas complicaciones gastrointestinales.

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.

Omeprazol

El uso de la medicación, al reducir la secreción ácida gástrica, puede favorecer el sobrecrecimiento bacteriano en el tracto gastrointestinal.

Antes y durante el tratamiento con el producto, deben concretarse los procedimientos diagnósticos necesarios para descartar la presencia de una neoplasia gástrica.

PRECAUCIONES

Diclofenac

Generales

No se debe administrar 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 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.

Omeprazol

- Pacientes con trastornos de la función renal: no es necesario el ajuste de dosis en estos pacientes.
- Pacientes con trastornos de la función hepática: en estos casos se produce un aumento de la vida media plasmática del Omeprazol, pudiendo requerir una adaptación posológica.
- Pacientes añosos: no es necesario el ajuste de dosis. En estudios de farmacovigilancia de pacientes geriátricos, medicados con inhibidores de la bomba de protones en forma prolongada, y particularmente a altas dosis, se ha observado un discreto aumento en la frecuencia de fracturas óseas. Por ello se aconseja especial control en el uso prolongado de estos productos.

Interacciones***Diclofenac******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.

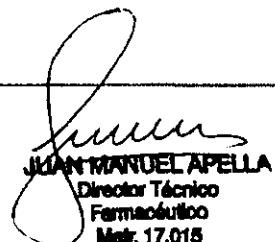
Otros fármacos

En pequeños grupos de pacientes, la administración conjunta de azatioprina, sales de oro, cloroquina, d-penicilamina, prednisolona, doxicilina, 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, doxicilina, cefalotina, eritromicina y sulfametoxazol.



JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015

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.
- Omeprazol puede aumentar los valores plasmáticos de fosfatasa alcalina, TGP y TGO, al igual que los niveles séricos de gastrina.

Omeprazol

El Omeprazol puede llegar a retardar la eliminación de otros medicamentos que sufren metabolización oxidativa hepática (por ej.: diazepam, fenitoína, warfarina) razón por la que deberá evaluarse la posible necesidad de utilizar dosis menores de esos fármacos.

Las concentraciones en plasma de Omeprazol y claritromicina son incrementadas durante la administración simultánea, pero no hay interacción con metronidazol o amoxicilina.

La inhibición de la secreción ácida gástrica puede llegar a interferir en la absorción de medicamentos en los que el pH sea un factor determinante de su biodisponibilidad (por ej.: ésteres de ampicilina, ketoconazol, sales de hierro, tetraciclinas).

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.

Los estudios realizados con Omeprazol en animales no han demostrado hasta el momento toxicidad fetal ni efectos teratogénicos.

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 pueden ocurrir en los lactantes, se deberá discontinuar la lactancia o la administración del producto, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

Uso pediátrico

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

Uso en geriatría

Los pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) constituyen una población de riesgo para las lesiones gastrointestinales inducidas por AINE. Estudios clínicos han confirmado que la asociación con Omeprazol ejerce un efecto preventivo de tales lesiones en este grupo etario.

REACCIONES ADVERSAS**Diclofenac**

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.

Sentidos: tinnitus.

Raras: incidencia < 1%

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

Cardiovasculares: hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva.

Gastrointestinales: vómitos, ictericia, melena, estomatitis, sequedad de mucosas, diarrea, hepatitis, pancreatitis.

Aisladamente: lesiones esofágicas, necrosis hepática, cirrosis, síndrome hepatorenal, colitis.

Hematológicas: disminución de la hemoglobina, leucopenia, trombocitopenia, púrpura.

Aisladamente: eosinofilia, anemia, agranulocitosis.

Sistema Nervioso: insomnio / somnolencia, depresión, ansiedad, diplopía, 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.

Omeprazol**Ocasionales: incidencia 1 al 10%**

Generales: cefalea, astenia, dolor lumbar.

Gastrointestinales: diarrea / constipación, náuseas, vómitos, dolor abdominal, meteorismo, regurgitación ácida.

Respiratorias: infección de vías aéreas superiores, tos.

Neurológicas: mareos.

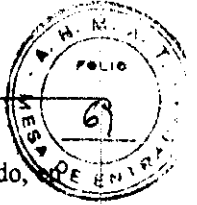
Dermatológicas: erupción cutánea tipo rash.

Raras: incidencia < 1%

Generales: reacciones alérgicas (incluso casos aislados de anafilaxia), fiebre, fatiga, dolor y malestar general, distensión abdominal.

Cardiovasculares: dolor torácico o angor, taquicardia / bradicardia, palpaciones, tensión arterial elevada, edema periférico.

Gastrointestinales: anorexia, colon irritable, cambio en la coloración de la materia fecal, candidiasis esofágica, atrofia mucosa lingual, boca seca. Casos aislados de pólipos gástricos benignos reversibles con la supresión del tratamiento. Reportes aislados de carcinoide



gastroduodenal en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison bajo tratamiento prolongado, probable relación con la enfermedad y no con el fármaco.

Hepáticas: leve, aisladamente marcado, aumento de transaminasas, gamma-glutamiltanspeptidasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina (ictericia). Aisladamente se ha descripto hepatopatía manifiesta con compromiso variable (necrosis e insuficiencia -a veces de extrema gravedad-; colestasis, encefalopatía).

Pancreáticas: pancreatitis, algunas de extrema gravedad.

Metabólicas: hiponatremia, hipoglucemia, aumento de peso.

Musculoesqueléticas: dolor, debilidad o calambres musculares, artralgias.

Neurológicas: somnolencia / insomnio, vértigo, parestesias, disestesia hemifacial.

Psiquiátricas: confusión mental de carácter reversible, depresión, apatía, alteración del sueño, agitación, nerviosismo, ansiedad, alucinaciones (en pacientes con enfermedades graves).

Respiratorias: epistaxis, dolor faríngeo.

Dermatológicas: casos aislados de reacciones generalizadas, algunas de gravedad (necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme); púrpura y/o petequias, dermatitis, urticaria, angioedema, prurito, alopecia, xerodermia / hiperhidrosis.

Sensoriales: tinnitus, alteración del gusto.

Genitourinarias: nefritis intersticial, infección urinaria, polaquiuria micropiuria, proteinuria, hematuria, glucosuria, creatininemia elevada; dolor testicular, ginecomastia.

Hematológicas: casos aislados de pancitopenia, agranulocitosis (algunos de extrema gravedad), trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucocitosis.

SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosis de Diclofenac puede ocasionar un incremento en la incidencia o severidad de alguna de las reacciones adversas conocidas.

Se han recibido reportes de sobredosis con Omeprazol en humanos. Las dosis variaron hasta los 2.400 mg (120 veces la dosis usualmente recomendada en la práctica clínica). Las manifestaciones fueron variables, pero incluyeron confusión, somnolencia, visión borrosa, taquicardia, náusea, vómitos, diaforesis, enrojecimiento facial, cefaleas, boca seca, y otras reacciones adversas similares a las vistas en la experiencia clínica normal (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Los síntomas fueron transitorios y no se reportaron evoluciones graves cuando se tomó Omeprazol solo. No se conoce un antídoto específico para la sobredosis con Omeprazol. El Omeprazol se une extensamente a las proteínas y por lo tanto no se dializa con facilidad.

Tratamiento orientativo inicial de la sobredosificación


Luego de la cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valoración del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de tóxicos ingeridos y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate: vómito provocado o lavado gástrico, carbón activado, purgante salino (45 a 60 minutos luego del carbón), hemodiálisis.

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

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES: Envase conteniendo 10, 14, 20, 28, 30 y 40 Cápsulas.

Conservar al abrigo del calor (no mayor de 25 °C). No retirar de su envase original hasta el momento de ingerir.



JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015



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

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

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.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-011758-09-4

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 5349, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.4, por LABORATORIOS BAGO S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: DIOXAFLEX PROTECT.

Nombre/s genérico/s: DICLOFENAC SODICO + OMEPRAZOL

Forma/s farmacéutica/s: CAPSULAS DURAS.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: CALLE 4 n° 1429, LA PLATA, PROV. DE BUENOS AIRES (ELABORACIÓN DEL GRANEL Y ENVASADO) Y SANTA ROSA 3676 SAN FERNANDO PROV. DE BUENOS AIRES Y VIRREY LINIERS 667/73 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (ENCAPSULADO DEL GRANEL).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:



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

Forma farmacéutica: CAPSULAS DURAS.

Nombre Comercial: DIOXAFLEX PROTECT.

Clasificación ATC: M01B55.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO SINTOMATICO DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA, LA ARTROSIS (OSTEOARTROSIS) Y OTROS PROCESOS INFLAMATORIOS EN PACIENTES CON UN RIESGO ELEVADO DE DESARROLLAR LESIONES GASTROINTESTINALES INDUCIDAS POR AINE.

Concentración/es: 75 MG de DICLOFENAC SODICO, 10 MG de OMEPRAZOL.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: DICLOFENAC SODICO 75 MG, OMEPRAZOL 10 MG.

Excipientes: POLISORBATO 60 0.254 MG, TALCO 5.582 MG, AZUCAR 13 MG, DIOXIDO DE TITANIO 1.291 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 5 MG, POLISORBATO 80 0.582 MG, CARBONATO DE MAGNESIO 7.524 MG, HIDROXIDO DE SODIO 0.173 MG, ALMIDON 7.762 MG, HIDROXIPROPILCELULOSA 0.5 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.173 MG, ALGINATO DE SODIO 25.932 MG, BICARBONATO DE SODIO 25.932 MG, PEG 6000 1.291 MG, EUDRAGIT L100-55 13.082 MG, ESFERAS DE AZUCAR 54 MG, FOSFATO ACIDO DE SODIO 0.3 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO / PVC - AL - OPA.

Presentación: POR 10, 14, 20, 28, 30 Y 40 CAPSULAS DURAS.

Contenido por unidad de venta: POR 10, 14, 20, 28, 30 Y 40 CAPSULAS DURAS.

A



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

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA CONTROLADA NO MAYOR DE 25° C
PRESERVAR DE LA HUMEDAD.


Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a LABORATORIOS BAGO S.A. el Certificado N° **55784**, en la
Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **14 SEP 2010** de _____,

siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

5349


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.