

OXAGESIC® CB DICLOFENAC PARACETAMOL

CAPSULAS BLANDAS

Venta bajo receta

Industria Argentina

FORMULA

Cada cápsula blanda contiene:

Diclofenac sódico.....	50 mg
Paracetamol.....	300 mg
Polietilenglicol 400, propilenglicol, povidona, gelatina, sorbitol/glicerina especial, amarillo de quinoleína, azul brillante, rojo allura DC, dióxido de titanio y agua purificada.....	
	c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Analgésico. Antiinflamatorio. Código ATC: M01AB55.

INDICACIONES

Tratamiento sintomático de corta duración en periartritis escapulo-humoral, tendinitis, bursitis, dismenorrea, en pacientes en que no haya sido efectivo el tratamiento con monodrogas.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Acción farmacológica

Diclofenac

OXAGESIC® CB contiene como uno de sus principios activos diclofenac (nombre químico: ácido 2-[(2,6-diclorofenil) amino] fenilacético), 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 las 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 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.

El diclofenac impide la liberación de enzimas lisosomales a partir de leucocitos polimorfonucleares e inhibe la producción de superóxido y la quimiotaxis leucocitaria.

Su efecto analgésico se relaciona con la disminución de los mediadores de la vía nociceptiva, bloqueando la generación de impulsos a nivel periférico. Asimismo se postula una acción central, de mecanismo no opioide, a nivel hipotalámico. Posee además un efecto antipirético vinculado con la disminución de la actividad de las prostaglandinas a nivel hipotalámico, en el centro termorregulador, favoreciendo la pérdida de calor.

Paracetamol

OXAGESIC® CB contiene además paracetamol o acetaminofeno (nombre químico: N-acetil-p-aminofenol) un potente analgésico y antipirético de estructura no esteroide ni opioide, con escasa actividad antiinflamatoria.

Su acción analgésica es predominantemente central pero, a diferencia de los analgésicos opioides, no se acompaña de modificaciones del sensorio o de la percepción. Su mecanismo no ha sido completamente aclarado aún. *In vitro, in vivo* y a las dosis terapéuticas habituales, en general se comporta como un inhibidor débil de las ciclooxigenasas (COX) conocidas, pero a su vez muestra una sensibilidad diferente frente a las COX de diversos tejidos: no reduce significativamente la síntesis de prostaglandinas en pulmón, plaquetas ni en mucosa gástrica y muestra una inhibición significativa en el SNC, menor a nivel periférico y muy escasa en los sitios de exudación inflamatoria. La actividad anticiclooxigenasa del paracetamol no permite explicar por sí misma su intensa actividad antinociceptiva, existiendo además evidencia de una interacción sinérgica subcortical-medular y de efectos a nivel del sistema serotoninérgico central. El paracetamol reduce la temperatura corporal cuando ésta ha sido elevada por pirógenos, tanto endógenos como exógenos, sin producir hipotermia. Los pirógenos modifican la respuesta de las neuronas termosensibles hipotalámicas llevando a la puesta en marcha de los mecanismos de disipación de calor a temperaturas más elevadas que la fisiológica. El acceso febril cursa con aumento de prostaglandinas (PGE) y la administración de paracetamol en los ventrículos cerebrales disminuye la temperatura elevada por pirógenos o por ácido araquidónico pero no la provocada por la aplicación de PGE. Se acepta que su mecanismo de acción antipirética es central, directamente a nivel hipotalámico, y consecuencia de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

Farmacocinética

Diclofenac

Después de la administración oral, la absorción gastrointestinal del diclofenac es completa y rápida. Las concentraciones plasmáticas máximas son alcanzadas alrededor de 1,25 horas después de su administración. 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.

El 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 3 metabolitos del diclofenac (3-hidroxi, 5-hidroxi y 4,5-dihidroxidiclofenac) 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 significancia clínica). Los pacientes con alteración de la función hepática (hepatitis crónica y cirrosis sin descompensación portal) presentan cinética y metabolización del fármaco similares a las de los sujetos sanos.

Paracetamol

El paracetamol se absorbe rápida y completamente a nivel gastrointestinal, alcanzando la concentración plasmática máxima entre los 30 y 60 minutos, con una vida media de 2 horas. Su unión a las proteínas plasmáticas es escasa (< 20 %). Se metaboliza a nivel hepático, en su mayor parte mediante la conjugación con ácido glucurónico y también con ácido sulfúrico y cisteína. La capacidad de glucuronconjugación es mayor en los adultos que en los niños.

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

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

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

Adultos y niños mayores de 12 años

Dosis habitual: 1 cápsula blanda de OXAGESIC® CB cada 8 o 12 horas.

Dosis máxima: 3 cápsulas blandas de OXAGESIC® CB por día, repartidas en 2 - 3 tomas (cada 12 - 8 horas).

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

• Considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos potenciales de OXAGESIC® CB y otras opciones terapéuticas antes de decidir usarlo. Utilizar la dosis efectiva más baja durante el período más breve compatible con los objetivos terapéuticos en el paciente individual. 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 AINEs 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 AINEs, es probable que se incremente la frecuencia de reacciones adversas, por lo cual se lo desaconseja.

CONTRAINDICACIONES

Pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la formulación. Embarazo. Lactancia. Niños. Pacientes con antecedentes de crisis asmáticas, urticaria u otras reacciones alérgicas con la administración de aspirina u otros AINEs. Úlcera gastroduodenal. Insuficiencia hepática o renal severa. Pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (clasificación II-IV de New York Heart Association-NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebro-vascular. Tratamiento del dolor perioperatorio en cirugía de bypass coronario.

ADVERTENCIAS

Este medicamento se administrará sólo por un corto período de tiempo. El uso prolongado del paracetamol combinado con un AINE puede incrementar el riesgo de efectos adversos renales.

Cuando los analgésicos se usan a largo plazo (más de 3 meses) con administración cada dos días o mayor frecuencia, se puede desarrollar o empeorar una cefalea. La cefalea por abuso de analgésicos no se debe tratar con incremento de la dosis. En tales casos, se debe interrumpir el uso de analgésicos.

Se deberá tener especial cuidado al prescribir inhibidores de la COX-2, entre ellos diclofenac, en pacientes con factores de riesgo predisponentes para contraer eventos cardiovasculares, tales como hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes o tabaquismo, así como también en aquellos que presenten enfermedad arterial periférica. En función de la asociación reportada entre aumento del riesgo cardiovascular (por ejemplo: eventos coronarios) y exposición a los inhibidores de la COX-2, entre ellos diclofenac, se deberá indicar la menor dosis efectiva durante el menor tiempo posible de tratamiento.

• **Efectos gastrointestinales asociados al tratamiento con AINEs:** se recomienda una estrecha vigilancia médica de los pacientes con antecedentes de úlcera péptica y hemorragia gastrointestinal.

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

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

• **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 deberían controlar las transaminasas dentro de la cuarta a octava semana luego de haber iniciado el tratamiento con diclofenac. Como ocurre con otros AINEs, si las pruebas hepáticas anormales persisten o empeoran, si aparecieran signos clínicos y/o síntomas relacionados con enfermedad hepática (por ejemplo: náuseas, vómitos, fatiga, prurito, ictericia, rash y eosinofilia), el tratamiento debe ser precautoriamente discontinuado.

• **Reacciones anafilactoides:** como ocurre con otros AINEs, las reacciones anafilactoides pueden ocurrir en pacientes sin exposición anterior a los componentes del producto. No se recomienda su administración a pacientes que han presentado reacciones de tipo alérgico a la aspirina o a otros AINEs.

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

• **Enfermedad renal avanzada:** en casos de enfermedad renal avanzada, todo tratamiento con AINEs debe solamente iniciarse bajo estricto control de la función renal.

• **Embarazo:** particularmente en la última etapa del embarazo, se recomienda evitar la administración de AINEs debido al riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso.

• **Efectos cardiovasculares:** los ensayos clínicos de varios AINEs COX-2 selectivos y no selectivos han puesto en evidencia un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares trombóticos serios, incluyendo infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. Todos los AINEs, COX-2 selectivos y no selectivos, pueden tener un riesgo similar. Los datos disponibles con diclofenac indican también un incremento en el riesgo de tromboembolismo arterial similar al observado con los AINEs COX-2 selectivos. No hay evidencia consistente de que el uso concurrente de aspirina mitigue el aumento de tal riesgo. Debe considerarse además que el uso concomitante de aspirina y un AINE aumenta el riesgo de eventos gastrointestinales serios.

Si bien no se han identificado dosis o duraciones de tratamiento exentos de aumento del riesgo cardiovascular, éste parece estar asociado al empleo de dosis altas (150 mg/día) y/o períodos prolongados de tratamiento. Los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, hábito tabáquico) pueden tener un riesgo mayor, por lo que los AINEs se deben utilizar con precaución en estos casos y después de considerar detalladamente el balance entre beneficios y riesgos. En cualquier caso, es conveniente emplear la menor dosis efectiva por el menor tiempo posible y reevaluar periódicamente la necesidad de continuación del tratamiento.

Los AINEs pueden producir hipertensión arterial o empeorar la hipertensión preexistente, por lo que se recomienda monitorear la presión arterial.

Dos grandes ensayos clínicos controlados de AINEs COX-2 selectivos para el tratamiento del dolor en los primeros 10 a 14 días luego de cirugía de bypass coronario encontraron un aumento de la incidencia de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (ver CONTRAINDICACIONES).

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

PRECAUCIONES

Generales

OXAGESIC® CB no debe ser usado concomitantemente con otros productos que contengan similares principios activos u otros AINEs. 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:** se ha observado diverso grado de retención hidrosalina, incluso con edema, en asociación con el uso de AINEs, 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 o empeore con ella.

• **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 asociado con el uso de AINEs se observa en pacientes con alteraciones tales como: reducción del 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 postcomercial-

zación, pero no se la observó en más de 4.000 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 y 40 mg/dl, respectivamente, mientras se les administraba diclofenac. Debido a que los metabolitos del diclofenac y del paracetamol se eliminan principalmente por vía urinaria, es aconsejable la vigilancia estricta y el eventual ajuste de la dosis de los pacientes bajo tratamiento con esta asociación, especialmente en 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 AINEs, 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 AINEs, se ha observado en muy raras ocasiones meningitis aséptica con fiebre y coma en pacientes tratados con diclofenac. Si bien lo más probable es que esto ocurra en pacientes con lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades del tejido conectivo, siempre que se presenten signos o síntomas de meningitis en un paciente en tratamiento con diclofenac, deberá considerarse la posibilidad de que ésta se relacione con la administración del fármaco.

• **Asma preexistente:** aproximadamente un 10 % de los pacientes con asma pueden padecer crisis asmáticas desencadenadas por la aspirina (asma aspirinosensible). El uso de aspirina en pacientes con asma aspirinosensible se ha asociado con episodios de broncoespasmo, algunos incluso de extrema gravedad. Dado que en pacientes aspirinosensibles se han reportado reacciones cruzadas con otros AINEs, 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.

• **Conducción y uso de máquinas:** OXAGESIC® CB puede en algunos casos causar somnolencia, mareos o alteración de la visión. Si esto ocurriera, tenga precaución o evite conducir vehículos o manejar maquinarias riesgosas.

• **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 AINEs, 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.

Interacciones medicamentosas

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

• **Imatinib:** debido al posible aumento de la toxicidad hepática de paracetamol, el uso concomitante con imatinib debe ser restringido o evitado.

• **Aspirina:** la administración concomitante está 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 AINEs, en relación con su desplazamiento de la unión proteica y aumento de su metabolización.

• **Anticoagulantes:** los estudios de diclofenac no han mostrado interacción significativa con anticoagulantes del tipo de la warfarina, pero se recomienda precaución ya que tal interacción ha sido comprobada con otros AINEs. Debido a que las prostaglandinas desempeñan un rol importante en la hemostasia y los AINEs a su vez afectan la función plaquetaria, el tratamiento anticoagulante oral concomitante con todos los AINEs, incluido el diclofenac, requiere una estricta vigilancia de los pacientes, para evaluar la necesidad de ajustar la dosis de los anticoagulantes. El efecto de los anticoagulantes cumarínicos puede aumentar con el uso prolongado regular de paracetamol, aumentando el riesgo de hemorragia; las dosis ocasionales no tienen efecto. El uso concomitante de AINEs y anticoagulantes orales aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal.

• **Anticonvulsivantes (fenitoína, barbitúricos, carbamazepina) e isoniazida:** su administración concomitante puede aumentar el riesgo de afección hepática inducida por paracetamol. Por lo tanto, se desaconseja esta asociación.

• **Digoxina, metotrexato, ciclosporina y tacrolimus:** el diclofenac, al igual que otros AINEs, 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 y tacrolimus, 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 los agentes hipoglucemiantes orales. No obstante, sin relación de causalidad establecida, se han reportado en la etapa postcomercialización casos aislados en los cuales hubo tanto aumento como disminución del efecto de la insulina y de los hipoglucemiantes orales durante el tratamiento concomitante.

• **Diuréticos:** el diclofenac, así como otros AINEs, puede reducir su acción natriurética prostaglandino-dependiente e inhibir el aumento de la actividad plasmática de renina luego de su administración, pudiendo asociarse con un incremento de los niveles séricos de potasio, esto último se observa en forma más acentuada con los diuréticos ahorradores de potasio.

• **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina:** se ha reportado que los AINEs pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

• **Corticoides:** pueden aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia gastrointestinal.

• **Agentes antiplaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina:** pueden aumentar el riesgo de hemorragia gastrointestinal.

• **Antibióticos quinolónicos:** se han reportado casos aislados de convulsiones que podrían deberse a la asociación de AINEs y quinolonas.

• **Metoclopramida y domperidona:** pueden aumentar la velocidad de absorción de paracetamol.

• **Colestiramina:** puede reducir la absorción de paracetamol si se toma dentro de una hora de su administración.

• **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 (AUC) del diclofenac.

En pacientes bajo tratamiento crónico con fenobarbital, se han reportado reacciones adversas por barbitúricos, luego del inicio del tratamiento con diclofenac. Los inhibidores de CYP2C9, como voriconazol, pueden aumentar la exposición a diclofenac; y los inductores, como rifampicina, pueden disminuirla.

• **Unión a proteínas:** estudios *in vitro* no revelan interferencia significativa del diclofenac con diversos fármacos, entre ellos: ácido salicílico, tolbutamida, prednisolona, warfarina, bencilpenicilina, ampicilina, oxacilina, clortetraciclina, doxiciclina, cefalotina, eritromicina y sulfametoxazol.

Interacciones con pruebas de laboratorio

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

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

Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad

Estudios a largo plazo de carcinogenicidad en ratas a las que se administró más de 2 mg/kg/día de diclofenac sódico han revelado que,

a esta dosis, no se incrementa significativamente la incidencia de tumores. Hubo un pequeño incremento en la presencia de fibroadenoma mamario en ratas con dosis de 0,5 mg/kg/día, pero el incremento no fue significativo para este tipo de tumor. Un estudio de carcinogenicidad de 2 años realizado en ratones empleando diclofenac en 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 anomalía nuclear; administrado a ratas macho y hembra en dosis de 4 mg/kg/día no afectó la fertilidad.

Embarazo y efectos teratogénicos

Los estudios de reproducción, donde se administró diclofenac a ratones (más de 20 mg/kg/día) y a ratas y conejos (más de 10 mg/kg/día en ratas y 80 mg/kg/día en 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 de 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 el diclofenac debe ser evitado en la última etapa del embarazo.

Parto

No se conocen efectos del diclofenac sobre el trabajo de parto en mujeres embarazadas. Sobre la base de lo que ocurre con otros AINEs, 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

Esta forma farmacéutica no es adecuada para niños.

Uso en geriatría

Más de 6.000 pacientes han sido tratados con diclofenac en ensayos clínicos, 31 % de los cuales tenían más de 65 años de edad.

No hubo diferencias de eficacia, eventos adversos o perfiles cinéticos entre los ancianos y los adultos más jóvenes. Como con otros AINEs, es probable que los ancianos posean menor tolerancia a las reacciones adversas que los jóvenes.

REACCIONES ADVERSAS

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

Ocasionales: Incidencia 1 - 10 %

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

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

Sistema Nervioso: vértigo.

Piel: rash y prurito.

Sentidos: acúfenos.

Raras: Incidencia < 1 %

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

Cardiovasculares: hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva.

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

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

Sistema nervioso: insomnio/somnolencia, depresión, ansiedad, diplopía e irritabilidad. Aisladamente: meningitis aséptica y convulsiones.

Respiratorio: epistaxis, asma y edema laríngeo.

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

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

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

SOBREDOSIFICACION

La sobredosificación puede ocasionar un incremento en la incidencia o severidad de alguna de las reacciones adversas conocidas del diclofenac.

Luego de una dosis oral de 7,5 - 10 g de paracetamol en adultos y de 150 - 200 mg/kg de paracetamol en niños, se observan signos de toxicidad aguda a nivel de las células hepáticas y de los túbulos renales. En pacientes predispuestos, por ejemplo, en casos de alcoholismo o de disminución de la reserva de glutatión debida a carencias alimentarias, los signos de intoxicación se pueden presentar con dosis aún menores. La hepatotoxicidad del paracetamol está en relación directa con la concentración plasmática y puede manifestarse por un cuadro que incluye trastornos digestivos (náuseas, vómitos, dolores abdominales y anorexia), malestar general, hepatomegalia, valores de transaminasas elevados, valores de bilirrubina elevados, tiempo de tromboplastina prolongado y, en sobredosis severas, ictericia, hipoglucemia y coma hepático.

Tratamiento

Se debe aplicar un tratamiento eficaz inmediatamente ante la sospecha de una intoxicación, tomando las siguientes medidas:

Lavado gástrico (dentro de las 2 primeras horas) seguido de la administración de carbón activado.

Administración oral de N-acetilcisteína. En caso que la administración oral del antídoto no sea posible (por ejemplo: por vómitos violentos o deterioro de la conciencia) se puede recurrir a la vía endovenosa.

Medir la concentración plasmática de paracetamol (antes de transcurridas 4 horas de la ingesta).

Las complicaciones tales como hipotensión, insuficiencia renal, cólicos, irritación gastrointestinal y depresión respiratoria, requieren vigilancia clínica y tratamiento sintomático.

Probablemente la diuresis forzada, la diálisis o la hemoperfusión no sean de utilidad para acelerar la eliminación de las drogas.

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

Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"

Tel: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"

Tel: (011) 4300-2115 / 4362-6063.

Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"

Tel: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"

Tel: (0221) 451-5555.

PRESENTACION

Envases con 20 cápsulas blandas.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperaturas inferiores a los 25 °C, no guardar en heladera. Proteger de la luz solar y del calor directo.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Ante cualquier duda consultar al 0-800-444-2382 (BETA).

Fecha de la última revisión: 07.15.