

# Diclogesic® FORTE

## Diclofenac Potásico 50 mg +

## Paracetamol 500 mg

Comprimidos recubiertos

Diclofenac Potásico 50 mg + Paracetamol 500 mg

VENTA BAJO RECETA - INDUSTRIA ARGENTINA.

### FÓRMULA.

Cada comprimido recubierto de Diclogesic® Forte contiene: Diclofenac Potásico 50,00 mg, Paracetamol 500,00 mg, excipientes c. s.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA.

Antiinflamatorio, analgésico y antipirético.

### INDICACIONES.

Diclogesic® Forte se encuentra indicado en procesos inflamatorios postraumáticos, reumatismo extraarticular, reumatismo de partes blandas, infecciones dolorosas e inflamatorias de garganta, nariz, oído (ej.: faringoamigdalitis); procesos dolorosos o inflamatorios en ginecología, anexitis, dismenorrea primaria; estados dolorosos postoperatorios; cefalea y odontalgia acompañada por fiebre.

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES.

#### ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

El Diclofenac es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas: éstas desempeñan una acción importante en el mecanismo de la inflamación, dolor y fiebre, la hialuronidasa producida por gérmenes y la agregación plaquetaria. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas le otorga actividad antiinflamatoria, y contribuye en su eficacia de aliviar el dolor relacionado con la inflamación y la dismenorrea primaria. En relación a su efecto analgésico, el Diclofenac no es un narcótico.

El Paracetamol es un analgésico de acción periférica que ejerce sus acciones analgésicas y antipiréticas -según estudios recientes- mediante la inhibición de los neuropéptidos responsables de desencadenar el dolor y de las enzimas generadoras de la fiebre a nivel medular y en los centros termorreguladores hipotalámicos.

### FARMACOCINÉTICA.

En condiciones de ayuno, el Diclofenac se absorbe completamente en el tracto gastrointestinal; sin embargo, y debido al metabolismo hepático de primer paso, sólo un 50 % de la dosis absorbida se encuentra sistemáticamente disponible.

La concentración plasmática de Diclofenac posee una vida media de aproximadamente 2 horas. El clearance y el volumen de distribución son de alrededor de 350 mL / min y 550 mL / kg, respectivamente. Más del 99 % del Diclofenac está unido reversiblemente a la albúmina plasmática. Como ocurre con otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), el Diclofenac difunde dentro y fuera del líquido sinovial; la difusión en la articulación ocurre cuando la concentración en el plasma es más elevada que en el líquido sinovial, después de lo cual, el proceso se invierte y la

concentración en el fluido sinovial es mayor a la del plasma.

El Diclofenac es metabolizado y subsecuentemente excretado por orina y bilis como sus metabolitos conjugados con ácido glucurónico y ácido sulfúrico. Aproximadamente el 65% de la dosis es excretada por orina y el 35% por la bilis. Los conjugados del Diclofenac sin metabolizar que se excretan por orina y por bilis son alrededor de un 5-10% y menos de 5%, respectivamente. Muy pequeña cantidad de la droga es excretada sin metabolizar y/o conjuagar. Los conjugados del metabolito principal forman el 20-30% de la dosis excretada en orina y 10-20% de la dosis excretada en la bilis. Los conjugados de los restantes tres metabolitos juntos suman alrededor de un 10 - 20% de la dosis excretada en orina y pequeñas cantidades excretadas por bilis. La vida media de eliminación para estos metabolitos es más corta que la de la droga. La excreción urinaria de un metabolito adicional (de vida media 80 horas) suma sólo un 1,4% de la dosis oral. El grado de acumulación de los metabolitos del Diclofenac es desconocido. Algunos metabolitos pueden tener actividad. Un estudio de cuatro semanas comparando perfiles de nivel plasmático de Diclofenac en una población de adultos jóvenes (26-46 años) contra adultos mayores (66-81 años) no demostró diferencias entre los grupos estudiados.

Un estudio de ocho días, en el que se comparó la cinética del Diclofenac en pacientes con osteoartritis mayores de 65 años contra menores de esa edad, no demostró ninguna diferencia significativa entre los dos grupos con respecto a concentración máxima (Cmáx), tiempo máximo (Tmax), o Área bajo la Curva (AUC). Hasta la fecha, no se han detectado diferencias en la farmacocinética del Diclofenac en los estudios realizados en pacientes con insuficiencia renal (50 mg Diclofenac intravenoso) o hepática (100 mg Diclofenac solución oral). En pacientes con insuficiencia renal (N=5, clearance de crea-tinina 3-42 mL/min), los valores de AUC y los valores de eliminación eran comparables a los mismos en individuos sanos. En pacientes con cirrosis confirmada por biopsia o hepatitis activa crónica (transaminasas elevadas variables y bilirrubina levemente elevada, N=10), las concentraciones del Diclofenac y los valores urinarios de la eliminación del fármaco eran comparables a los mismos en individuos sanos.

El Paracetamol se absorbe con rapidez y casi por completo en el tracto gastrointestinal. La concentración plasmática alcanza un máximo en 30 a 60 minutos y la vida media es de alrededor de dos horas después de una dosis terapéutica. La unión a proteínas plasmáticas es variable. La eliminación se produce por biotransformación hepática a través de la conjugación con ácido glucurónico (60%), con ácido sulfúrico (35%) o cisteína (3%). Los niños tienen menor capacidad que los adultos para glucoronizar la droga. Una pequeña proporción de Paracetamol sufre N-hidroxilación mediada por el citocromo P450 para formar un intermediario de alta reactividad, que, en forma normal, reacciona con grupos sulfhidrílos del glutatión.

### POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN.

La dosis diaria inicial de Diclofenac es de 100 a 150 mg, que se distribuirá en general en 2 o 3 tomas. En la dismenorrea primaria, la dosis diaria suele ser de 50 a 150 mg, según cada paciente. La dosis inicial se elegirá entre 50 a 100 mg que se aumentará, de ser preciso, en el curso de varios ciclos menstruales, hasta 200 mg al día como máximo.

La dosis diaria de Paracetamol es de 500 mg a 1.000 mg por vez, sin superar los 4 g por día.

La dosis se ajustará al criterio médico y a las características del cuadro clínico.

Como posología media de orientación, se aconseja la ingesta de 1 comprimido recubierto de Diclogesic® Forte cada 8, 12 ó 24 horas.

### CONTRAINDICACIONES.

Úlcera gastroduodenal. Hipersensibilidad conocida al Diclofenac. Hipersensibilidad conocida al Paracetamol. Al igual que otros agentes antiinflamatorios no esteroideos, Diclogesic® Forte está contraindicado en pacientes a quienes el ácido acetilsalicílico y otros agentes inhibidores de la prostaglandina sintetasa desencadenen ataques de asma, urticaria o rinitis aguda.

Al igual que todo medicamento, no se aconseja el uso de Diclogesic® Forte en el embarazo hasta

tanto estudios completos garanticen la inocuidad sobre tal estado. El Diclofenac se excreta en parte con la leche materna, por lo que no se recomienda su utilización durante la lactancia.

No se recomienda el uso de Diclogesic® Forte en niños mientras no se determine su utilidad y dosificación en pediatría.

### ADVERTENCIAS.

#### Diclofenac.

•Efectos Gastrointestinales: Se han reportado casos de úlcera péptica y sangrado gastrointestinal en pacientes que recibieron Diclofenac. Por esta razón, tanto los médicos como los pacientes deben estar alertas ante ulceraciones y sangrados en aquellos pacientes que son tratados en forma crónica con Diclofenac a pesar de ausencia de síntomas gastrointestinales previos. Se recomienda que los pacientes se mantengan en la menor dosis posible de Diclofenac, en tanto y en cuanto con ella obtengan una respuesta terapéutica satisfactoria.

*Riesgo de Ulceraciones Gastrointestinales, Sangrado y Perforación durante la terapia con AINEs:* Serias lesiones gastrointestinales como sangrado, ulceración y perforación pueden ocurrir en cualquier momento, con o sin síntomas, en los pacientes tratados de forma crónica con AINEs. Aunque los problemas en el tracto gastrointestinal superior, como la dispepsia, al principio de la terapia son comunes y pueden ser considerados de menor importancia, el médico debe estar alerta ante ulceraciones y sangrados en los pacientes tratados en forma crónica con AINEs, hasta en aquellos que no hayan presentado síntomas en el tracto gastrointestinal con anterioridad. En pacientes que se observaron durante estudios clínicos que van desde varios meses hasta 2 años de duración, las úlceras sintomáticas del tracto gastrointestinal superior, sangrado o perforación, aparecen aproximadamente en el 1% de los pacientes a los 3 a 6 meses y cerca del 2-4% en pacientes tratados durante 1 año. Los médicos deben informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de una lesión seria sobre el tracto gastrointestinal y qué pasos seguir en caso de ocurrir. Los estudios realizados hasta la fecha no han identificado un grupo de pacientes que se encuentren fuera de riesgo de desarrollar úlcera péptica y sangrado. A excepción de una historia anterior de incidentes gastrointestinales serios y otros factores de riesgo conocidos por estar asociados con enfermedad de úlcera péptica, como ser alcoholismo, tabaquismo, etc. no se han asociado otros factores de riesgo, como sexo o edad. Los pacientes ancianos o más débiles parecen tolerar mucho menos la ulceración o el sangrado que otros individuos y los casos fatales se han reportado en esta población. Los estudios a la fecha no aportan conclusiones en lo referente al riesgo relativo de varios AINEs a causar estas manifestaciones. Las dosis elevadas de AINEs probablemente acarreen un riesgo mayor de estas reacciones, aunque no existen en la mayoría de los casos estudios clínicos controlados que lo demuestren. Ante la consideración de la administración de dosis relativamente elevadas (dentro del rango de dosificación recomendado) el beneficio debe compensar por anticipado el riesgo potencial creciente de lesiones en el tracto gastrointestinal.

•Efectos Hepáticos: Durante la terapia con Diclofenac pueden elevarse una o más pruebas de laboratorio. Estas anomalidades pueden progresar, permanecer sin cambios o ser transitorias con el tratamiento continuo. Aumentos límites (de menos de 3 veces el límite superior del rango normal) o aumentos mayores de las transaminasas ocurrieron en alrededor de 15% de los pacientes tratados con Diclofenac. De las enzimas hepáticas, SGPT es una de las recomendadas para monitorear el daño hepático.

Durante los estudios clínicos, aumentos significativos (más de 3 veces el límite superior del rango normal) de SGOT ocurrieron en alrededor del 2% de 5.700 pacientes. En estudios clínicos de larga duración, abiertos y controlados, aumentos significativos de SGPT y/o SGOT ocurrieron en alrededor de 4% de 3.700 pacientes tratados durante 2-6 meses, incluyendo aumentos marcados (más de 8 veces el límites superior del rango normal) en alrededor de 1% de 3.700 pacientes. En este estudio, una incidencia mayor del aumento de SGPT o SGOT se observó en pacientes que recibieron Diclofenac cuando se los comparaba con otros AINEs. El aumento de las transaminasas se vio con más frecuencia en pacientes con osteoartritis que en pacientes con artrosis. En estudios de farmacovigilancia, se

han encontrado casos aislados de reacción hepá-tica severa, incluyendo necrosis hepática, ictericia y hepatitis fulminante con y sin ictericia. Algunos de estos casos derivaron en trasplante hepático. Los médicos deben medir las enzimas transaminasas periódicamente en los pacientes que reciben terapia de largo plazo con Diclofenac, ya que la hepatotoxicidad severa puede desarrollarse sin síntomas distinguibles. Los tiempos óptimos de realizar la primera medida de transaminasas y las mediciones subsiguientes se desconocen. En el mayor estudio clínico en EE. UU. que involucró a 3.700 pacientes monitoreados a las 8 semanas y 1.200 pacientes monitoreados a las 24 semanas, la mayoría de los aumentos significativos de las transaminasas hepáticas se detectaron antes de que los pacientes sufrieran algún síntoma. En 42 de los 51 pacientes de todos los estudios clínicos que desarrollaron aumentos en las transaminasas, se observaron ensayos anormales durante los 2 primeros meses de la terapia con Diclofenac. La experiencia post venta ha demostrado que las reacciones hepáticas severas pueden ocurrir en cualquier momento del tratamiento con Diclofenac. Casos de hepatotoxicidad inducida por el fármaco se reportaron en el primer mes y algunos casos en los dos primeros meses del tratamiento. Basándose en estas experiencias, las transaminasas deberán monitorearse entre las 4 y 8 semanas de iniciado el tratamiento con Diclofenac (ver **PRECAUCIONES - Pruebas de laboratorio**). Al igual que durante la terapia con otros AINEs, si las pruebas de laboratorio anormales persisten o empeoran, o si los signos clínicos o los síntomas de enfermedad hepática se desarrollan, o si ocurrieran manifestaciones clínicas sistémicas, debe discontinuarse de inmediato la administración de Diclofenac. Para minimizar la posibilidad de que el daño hepático se tome severo entre las mediciones de las transaminasas, los médicos deberían informar al paciente de los signos y síntomas de alerta de hepatotoxicidad (náuseas, fatiga, letargo, prurito, ictericia, etc) y las acciones apropiadas que debe tener el paciente si estos signos y síntomas aparecen.

•Reacciones Anafilácticas: Al igual que en el tratamiento con otros AINEs, las reacciones anafilácticas pueden ocurrir en pacientes que nunca antes hayan estado expuestos al Diclofenac. No debe administrarse Diclofenac a pacientes alérgicos a la aspirina. Los signos típicamente ocurren en pacientes asmáticos quienes experimentan rinitis con o sin pólipos nasales, o quienes exhiben broncoespasmos severos, potencialmente fatales luego de ingerir aspirina u otro AINE. Se han reportado reacciones fatales en esos pacientes (ver **CONTRAINDICACIONES, y PRECAUCIONES - Asma Preexistente**). Deberá prestarse ayuda de emergencia en casos que ocurran reacciones anafilactoideas.

•Insuficiencia Renal Avanzada: En los casos en los que hay una enfermedad renal avanzada, el tratamiento con Diclofenac, al igual que con cualquier otro AINE, sólo debe iniciarse con un monitoreo cercano de las funciones renales del paciente (ver **PRECAUCIONES - Efectos Renales**).
•Embarazo: En los embarazos avanzados, el Diclofenac debe evitarse, al igual que otros AINEs, dado que provocará cierre prematuro de los conductos arteriales del feto (ver **PRECAUCIONES - Embarazo, Efectos Teratogénicos, Trabajo de Parto y Alumbamiento**).

### Paracetamol.

No debe utilizarse la dosis máxima de este producto durante más de diez días excepto bajo indicación y supervisión del médico. No debe administrarse esta droga para tratar el dolor durante más de diez días o para tratar la fiebre durante más de tres días, a no ser que lo determine un médico. Si el dolor o la fiebre persiste o aumenta, sí aparecen nuevos síntomas, o si se presentan rubor y sudoración, debe consultarse con un médico ya que pueden ser signos de una condición más seria. No deben utilizarse otros productos que contengan Paracetamol. Si en general el paciente consume 3 o más bebidas alcohólicas por día, deberá ser el médico quien le indique cómo y cuándo debe administrarse Paracetamol o cualquier otro analgésico.

### PRECAUCIONES.

Diclogesic® Forte no debe ser utilizado concomitantemente con otros productos que contengan Diclofenac dado que éste circula en plasma como anión.

#### Diclofenac.

• Retención de Fluidos y Edemas: La retención de fluidos y la aparición de edemas se observaron en algunos pacientes a los que se les administró Diclofenac. Por esta razón, el Diclofenac, al igual que otros AINEs, debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes de descompensación cardiaca, hipertensión u otras condiciones que predispongan a retención de fluidos.

• Efectos Hematológicos: Se han evidenciado algunos casos de Anemia en pacientes que reciben Diclofenac o algún otro AINE. Ésto puede deberse a retención de fluidos, pérdida de sangre por el tracto gastrointestinal o por un efecto aún no descrito sobre la eritropoyesis.

•Efectos Renales: Como grupo terapéutico, los AINEs fueron asociados con necrosis papilar renal y otras patologías renales en la administración a largo plazo en animales. En estudios sobre animales con Diclofenac vía oral, se evidenció cierta toxicidad renal. Se observaron incidentes aislados de necrosis papilar en algunos animales a los que se les administraron altas dosis (20-120 mg/kg) en varios estudios subagudos. En pacientes tratados con Diclofenac, se reportaron casos aislados de nefritis intersticial y necrosis papilar (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Una segunda forma de toxicidad renal, generalmente asociada a la administración de AINEs, se ve en pacientes con predisposición a una reducción en el flujo sanguíneo renal o volumen sanguíneo, donde las prostaglandinas renales tienen un rol importante en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINE resulta en una disminución dosis dependiente de la síntesis de prostaglandinas y, seguido a ésto, una reducción del flujo sanguíneo renal, que puede precipitarse en una falla renal. Los pacientes de riesgo ante esta reacción son aquellos con insuficiencia de la función renal, falla cardíaca, insuficiencia hepática, pacientes que toman diuréticos y ancianos. Al discontinuar la terapia con el AINE, generalmente el paciente vuelve al estado pretratamiento.

Se han reportado algunos casos significativos de falla renal en pacientes que recibían tratamiento con Diclofenac durante la post venta, pero no se observaron en los más de 4.000 pacientes con los que se realizó el estudio clínico, cuyos valores de creatinina y urea séricas se monitorearon. Sólo hubo once pacientes (0,3%) cuyos valores de creatinina y urea séricas fueron mayores a 2,0 mg/dL y 40 mg/dL, respectivamente, mientras se los trataba con Diclofenac (aumento promedio de los 11 pacientes: creatinina 2,3 mg/dL y urea 28,4 mg/dL).

Dado que los metabolitos del Diclofenac son eliminados principalmente por los riñones, los pacientes con insuficiencia renal severa deberán monitorearse más de cerca que aquellos pacientes con función renal normal.

• Porfiria: El uso de Diclofenac en pacientes con Porfiria Hepática, debe evitarse. Al día de hoy, sólo un caso ha sido descrito en el que el Diclofenac provocó en el paciente un ataque de Porfiria. El mecanismo por el que el Diclofenac causa dichos ataques fue demostrado en ratas, y, al igual que algunos otros AINEs, es a través de la simulación del precursor de la porfirina, Ácido Delta Aminolevulínico (ALA).

•Meningitis Aséptica: Al igual que con otros AINEs, la meningitis aséptica acompañada de fiebre y coma se observó en raras ocasiones en pacientes tratados con Diclofenac. A pesar de que es más probable que ocurra en pacientes con Lupus Eritematoso y enfermedades asociadas al tejido conectivo, se ha reportado en pacientes que no poseían trastornos crónicos de este tipo. En caso de desarrollarse síntomas de meningitis en pacientes en tratamiento con Diclofenac, la posibilidad de relacionarlos con el Diclofenac debe ser considerada.

• Asma Preexistente: Alrededor del 10% de los pacientes con Asma pueden ser sensibles a la aspirina. El uso de la aspirina en pacientes sensibles a ésta se ha asociado a broncoespasmo severo, el cual puede resultar fatal. Dadas las reacciones cruzadas entre la aspirina y otros AINEs que se han reportado en pacientes sensibles a la aspirina, incluyendo broncoespasmo, el Diclofenac no debe ser administrado en pacientes con esta sensibilidad y debe ser utilizado con precaución en pacientes con asma preexistente.

• Otras Precauciones: La actividad farmacológica del Diclofenac puede reducir la fiebre y la inflamación y por lo tanto disminuir la utilidad de estos signos en el diagnóstico.

En orden de evitar la exacerbación de las manifestaciones de insuficiencia adrenal, los pacientes que

están bajo tratamiento prolongado con corticosteroides deberán tener su terapia regulada lentamente más que discontinuada abruptamente, cuando el Diclofenac se agrega a un programa de tratamiento. Se han reportado casos de visión borrosa o disminución, y / o cambios en la visión de los colores. Debe discontinuarse la medicación si el paciente desarrolla estos síntomas, y realizarse un examen oftalmológico que incluya campo visual y prueba de colores.

•Pruebas de laboratorio: Las transaminasas y otras enzimas hepáticas deben monitorearse en aquellos pacientes tratados con AINEs. Se recomienda que la determinación se realice cada 4 semanas al iniciar la terapia y en intervalos de ahí en adelante. Si se desarrollan signos y / o síntomas consistentes con enfermedad hepática, o en caso de ocurrir manifestaciones sistémicas y las pruebas hepáticas son anormales, persisten o empeoran, debe discontinuarse de inmediato la administración de Diclofenac. En pacientes tratados con AINEs de forma crónica o prolongada, incluyendo al Diclofenac, debe controlarse la hemoglobina o el hematocrito de forma periódica a la búsqueda de signos o síntomas de anemia. En caso de desarrollo de anemia, deben tomarse las medidas apropiadas.

• Interacciones con otras drogas

*Aspirina:* La administración concomitante de Diclofenac y Aspirina no se encuentra recomendada dado que el Diclofenac es desplazado por esta última de sus sitios de unión con las proteínas plasmáticas, resultando de este hecho menor concentración plasmática, menor concentración máxima y valores de AUC.

*Anticoagulantes:* A pesar de no haberse demostrado en los estudios clínicos la interacción con anticoagulantes del tipo de la Warfarina, debe tenerse precaución ya que se han reportado interacciones con otros AINEs. Dado que las prostaglandinas poseen un rol muy importante en la hemostasia, y los AINEs afectan la función plaquetaria, la terapia concurrente con todos los AINEs, incluyendo Diclofenac y Warfarina, requieren monitoreo cercano del paciente para tener la certeza si debe realizarse un ajuste en la dosis del anticoagulante.

*Digoxina, Metotrexato, Ciclosporinas:* El Diclofenac, al igual que otros AINEs, puede afectar las prostaglandinas renales y elevar la toxicidad de algunas drogas. La administración de Diclofenac puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Digoxina y Metotrexato y elevar la nefrotoxicidad de las Ciclosporinas. Aquellos pacientes que hayan estado tomando Diclofenac o que hayan aumentado la dosis de Diclofenac o cualquier otro AINE conjuntamente a la administración de Digoxina, Metotrexato o Ciclosporinas pueden desarrollar la toxicidad característica de estas drogas. Deberán ser observados de cerca, particularmente si la función renal está disminuida. En el caso de la Digoxina, sus niveles séricos deberán ser monitoreados.

*Litio:* El Diclofenac disminuye el clearance renal de Litio e incrementa los niveles de Litio en plasma. En los pacientes que se administren Diclofenac y Litio concomitantemente puede desarrollarse la toxicidad del Litio.

*Hipoglucemiantes Orales:* El Diclofenac no altera el metabolismo de la glucosa en individuos normales ni altera los efectos de los hipoglucemiantes orales. Sin embargo, hay algunos reportes de casos poco frecuentes durante la farmacovigilancia de cambios en los efectos de la insulina o hipoglucemiantes orales en presencia del Diclofenac que necesitaron cambios en la dosis. Se reportaron efectos tanto hipo como hiperglucémicos; no se ha establecido una relación causal directa, pero los médicos deben considerar la posibilidad de que el Diclofenac pueda alterar la respuesta de los pacientes diabéticos a la insulina o a los hipoglucemiantes orales.

*Diuréticos:* El Diclofenac y otros AINEs pueden inhibir la actividad de los diuréticos. El tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio puede estar asociado con niveles de potasio sérico aumentados.

*Otras Drogas:* En pequeños grupos de pacientes (7-10 / estudio de interacción), la administración concomitante de Azatioprina, Oro, Cloroquina, D-Penicilamina, Prednisolona, Doxiciclina o Digitoxina no afectaron significativamente los niveles máximos y los valores de AUC del Diclofenac. Se ha reportado toxicidad por Fenobarbital en un paciente bajo tratamiento crónico con este fármaco, seguido a iniciar el tratamiento con Diclofenac.

•Unión a Proteínas: In vitro, el Diclofenac interfiere mínimamente con la unión a proteínas del Ácido Salicílico (disminución del 20%), Tolbutamida, Prednisolona (disminución del 10%), o Warfarina.



Benzilpenicilina, Ampicilina, Oxacilina, Clortetraciclina, Doxiciclina, Cefalotina, Eritromicina y Sulfametoxazol no tienen influencia sobre la unión in vitro a proteínas del suero humano.

●Interacción con pruebas de laboratorio. Efectos sobre la coagulación: El Diclofenac aumenta el tiempo de agregación plaquetaria pero no afecta el tiempo de sangrado, el tiempo de trombina, fibrinógeno plasmático o factores V y VII a XII. Se reportaron cambios estadísticamente significativos en los tiempos de protrombina y tromboplastina parcial en voluntarios normales. Los cambios principales observados eran menos de 1 segundo para las dos instancias, sin embargo, no son clínicamente importantes. El Diclofenac es un inhibidor de la prostaglandina sintetasa, sin embargo, como todas las drogas que inhiben la síntesis de prostaglandinas interfieren con la función plaquetaria en algún grado; por ello los pacientes que puedan ser afectados de manera adversa por esta acción deberán ser cuidadosamente observados.

●Carcinogénesis, Mutagénesis, Impedimento de la Fertilidad: Estudios de carcinogénesis en ratas a las que se les administró Diclofenac sódico hasta 2 mg/kg/día ó 12 mg/m2/día, (aproximadamente la dosis humana) no revelaron incrementos significativos en la incidencia de tumores. Hubo un leve aumento en la incidencia de fibroadenomas mamarios benignos, en tratamientos de media dosis (0,5 mg/kg/día ó 3 mg/m2/día) en ratas hembras (las ratas hembra tratadas con altas dosis tuvieron excesiva mortalidad) pero el aumento no fue significativo para este tipo de tumor que es común en ratas. Un estudio a 2 años de carcinogénesis realizados en ratones con Diclofenac sódico en dosis de hasta 0,3 mg/kg/día (0,9 mg/m2/día) en machos y 1 mg/kg/día (3 mg/m2/día) en hembras no reveló poder oncogénico por parte de la droga. El Diclofenac sódico no demostró tener actividad mutagénica en ensayos in vitro de mutación en mamíferos (linfoma de ratón) y microbiológicos (Ames) y fue no mutagénico en varios ensayos in vitro e in vivo sobre mamíferos, incluyendo letal dominante, estudios cromosomales de epitelio germinal masculino en ratón, anomalía de núcleos y aberración cromosómica en hamsters chinos. El Diclofenac administrado en ratas macho y hembra en una dosis de 4 mg/kg/día (24 mg/m2/día) no afectó la fertilidad.

●Embarazo: Se realizaron estudios de reproducción en ratones a los que se les administró Diclofenac sódico (hasta 20 mg/kg/día ó 60 mg/m2/día) y en ratas y conejos a los que se les administró Diclofenac sódico (hasta 10 mg/kg/día ó 60 mg/m2/día a las ratas y 80 mg/m2/día a los conejos), y no han revelado evidencia de teratogénesis más allá de la inducción de lesiones maternas y fetales. En las ratas, las dosis tóxicas para las madres se asociaron a distocias, gestación prolongada, peso y crecimiento fetal reducidos y sobrevivida fetal reducida. Se demostró que el Diclofenac atraviesa la barrera placentaria en ratas y ratones. Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios realizados sobre reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta en el humano, esta droga no debe ser utilizada durante el embarazo, a menos que los beneficios sobre la madre justifiquen el riesgo potencial sobre el feto. Dado el riesgo fetal que provoca el cierre prematuro de los conductos arteriales, el Diclofenac debe evitarse en embarazos avanzados.

●Trabajo de Parto y Alumbramiento: Los efectos del Diclofenac en trabajo de parto y parto en mujeres embarazadas son desconocidos. Por los efectos conocidos de las drogas inhibidoras de la síntesis de prostaglandinas en el sistema cardiovascular fetal (cierre de los conductos arteriales) debe evitarse el uso de Diclofenac durante el embarazo avanzado y, al igual que ocurre con otros AINEs, es probable que el Diclofenac pueda inhibir las contracciones uterinas y retarde el parto.

●Lactancia: Dado el potencial de serias reacciones adversas en lactantes por parte del Diclofenac, la decisión debe realizarse entre discontinuar la lactancia o discontinuar la administración de la droga, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

●Uso en pediatría: No se ha establecido efectividad y seguridad del Diclofenac en pacientes pediátricos.

●Uso en geriatría: De los más de 6.000 pacientes tratados con Diclofenac en estudios clínicos en EE.UU., el 31% eran mayores de 65 años. No se observaron diferencias entre eficacia, efectos adversos, o perfiles farmacocinéticos de pacientes jóvenes vs. pacientes mayores. Al igual que lo que ocurre con cualquier AINE, los ancianos en general no toleran tan bien como los jóvenes los efectos adversos.

**Paracetamol.**

En caso de ocurrir reacciones de sensibilidad, el medicamento debe ser discontinuado.

El Paracetamol debe administrarse con especial precaución en caso de padecer enfermedades graves del riñón o del hígado, alcoholismo crónico, anemia, malnutrición crónica o deshidratación. Se debe evitar el consumo de alcohol mientras se toma este medicamento.

●Interacciones con otras drogas: El Paracetamol se metaboliza a nivel hepático, dando lugar a metabolitos hepatotóxicos por lo que puede interactuar con fármacos que utilicen sus mismas vías de metabolización. Dichos fármacos son:

*Anticoagulantes orales (Acenocumarol, Warfarina):* la administración crónica de dosis de Paracetamol superiores a 2 g/día con este tipo de productos, puede provocar un incremento del efecto anticoagulante, posiblemente debido a una disminución de la síntesis hepática de los factores que favorecen la coagulación. Dada su aparente escasa relevancia clínica, se considera la alternativa terapéutica a salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes.

*Alcohol etílico:* potenciación de la toxicidad del Paracetamol, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del Paracetamol.

*Anticonvulsivantes (Fenitoina, Fenobarbital, Metilfenobarbital, Primidona):* disminución de la biodisponibilidad del Paracetamol así como potenciación de la hepatotoxicidad en sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático.

*Cloranfenicol:* potenciación de la toxicidad del Cloranfenicol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.

*Estrógenos:* disminución de los niveles plasmáticos de Paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo.

*Diuréticos del asa:* los efectos de los diuréticos pueden verse reducidos, ya que el Paracetamol puede disminuir la excreción renal de prostaglandinas y la actividad de la renina plasmática.

*Isoniazida:* disminución del clearing de Paracetamol, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.

*Lamotrigina:* disminución del área bajo la curva (20%) y de la vida media (15%) de Lamotrigina, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.

*Probenecid:* puede incrementar ligeramente la eficacia terapéutica del Paracetamol.

*Propranolol:* el Propranolol inhibe el sistema enzimático responsable de la glucuronidación y oxidación del Paracetamol. Por lo tanto, puede potenciar la acción del Paracetamol.

*Rifampicina:* aumento del clearing de Paracetamol por posible inducción de su metabolismo hepático.

*Anticolinérgicos (Glicopirrono, Propantelina):* disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por la disminución de la velocidad en el vaciado gástrico.

*Resinas de intercambio iónico (Colestiramina):* disminución en la absorción del Paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por fijación del Paracetamol en intestino.

*Zidovudina:* puede provocar la disminución de los efectos farmacológicos de la Zidovudina por un aumento del clearance de dicha sustancia.

●Interacciones con pruebas de diagnóstico: El Paracetamol puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:

*Sangre:* aumento biológico de transaminasas (GPT y GOT), fosfatasa alcalina, amoniaco, bilirrubina, creatinina, lactato deshidrogenasa (LDH) y urea; aumento (interferencia analítica) de glucosa, teofilina y ácido úrico. Aumento del tiempo de protrombina (en pacientes con dosis de mantenimiento de warfarina, aunque sin significación clínica). Reducción (interferencia analítica) de glucosa cuando se utiliza el método de oxidasa-peroxidasa.

*Orina:* pueden aparecer valores falsamente aumentados de Metadrenalina y Ácido Úrico.

Pruebas de función pancreática mediante la bentriomida: el Paracetamol, como la Bentriomida, se metaboliza también en forma de arilamina, por lo que aumenta la cantidad aparente de ácido paraaminobenzoico (PABA) recuperada; se recomienda interrumpir el tratamiento con Paracetamol al menos tres días antes de la administración de Bentriomida.

*Determinaciones del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en orina:* en las pruebas cualitativas

diagnósticas de detección que utilizan nitroso-naftol como reactivo, el Paracetamol puede producir resultados falsamente positivos. Las pruebas cuantitativas no resultan alteradas.

*Embarazo:* no se han descrito problemas en humanos. Aunque no se han realizado estudios controlados, se ha demostrado que el Paracetamol atraviesa la placenta, por lo que se recomienda no administrar salvo en caso de necesidad (categoría B de la F.D.A.).

*Lactancia:* no se han descrito problemas en humanos. Aunque en la leche materna se han medido concentraciones máximas de 10 a 15 mg/ml (de 66,2 a 99,3 mmoles/l) al cabo de 1 ó 2 horas de la ingestión, por parte de la madre, de una dosis única de 650 mg, en la orina de los lactantes no se ha detectado Paracetamol ni sus metabolitos. La vida media en la leche materna es de 1,35 a 3,5 horas.

#### REACCIONES ADVERSAS.

**Diclofenac.**

La información sobre reacciones adversas deriva de estudios clínicos abiertos y controlados, así como la experiencia de comercialización en todo el mundo. Se describen más abajo las cifras estimadas de los eventos más comunes resultados de los estudios clínicos; los eventos poco frecuentes derivaron principalmente de la experiencia de comercialización y publicaciones científicas, y las estimaciones exactas en general no son factibles.

En 718 pacientes tratados durante un corto período de tiempo, por ejemplo 2 semanas o menos, las reacciones adversas se reportaron 1/2 a 1/10 con tanta frecuencia como por pacientes tratados durante períodos de tiempo mayores. En un estudio clínico de 6 meses de duración, donde se comparó Diclofenac (N=393) con Ibuprofeno (N=197), las reacciones adversas fueron similares en naturaleza y frecuencia.

La incidencia de las reacciones adversas más comunes (mayor a 1%) se basa en estudios clínicos controlados en 1.534 pacientes tratados durante 13 semanas. Los efectos adversos más comunes fueron síntomas del tracto gastrointestinal, la mayoría de ellos menores, ocurriendo en alrededor del 20%, y desapareciendo en alrededor del 3%, de los pacientes. Ulceras pépticas o sangrado de tracto gastrointestinal ocurrió en un 0,6% en los estudios clínicos (95% de intervalo de confianza: 0,2%-1%) de aproximadamente 1.800 pacientes durante los primeros 3 meses con tratamiento de Diclofenac y 1,6% (95% de intervalo de confianza: 0,8%-2,4%) de aproximadamente 800 pacientes seguidos durante un año. Los síntomas gastrointestinales con frecuencia fueron seguidos por efectos adversos sobre el sistema nervioso central, como dolor de cabeza (7%) y vértigo (3%).

Aumentos significativos (que exceden 3 veces el límite superior normal) de SGPT o SGOT ocurrieron en alrededor del 2% de los pacientes durante los 2 primeros meses. A diferencia de los aumentos relacionados a la aspirina, que ocurren con más frecuencia en pacientes con artrosis, estos aumentos se observaron con más frecuencia en pacientes con osteoartritis (2,6 %) que en pacientes con artrosis (0,7%). Aumentos marcados (que exceden 8 veces el límite superior normal) se observaron en el 1% de los pacientes tratados por 2 a 6 meses (ver **ADVERTENCIAS, Efectos Hepáticos**).

Los siguientes efectos adversos se reportaron en pacientes tratados con Diclofenac:

**Incidencia mayor al 1%**

Todos los datos derivan de estudios clínicos.

(\*) Incidencia del 3 al 9%

Reacciones adversas no señalizadas, incidencia del 1 al 3%.

●Cuerpo en su totalidad: Dolor abdominal o calambres, \* dolor de cabeza, \* retención de líquidos, distensión abdominal.

●Aparato Digestivo: Diarrea, \* indigestión, \* náuseas, \* estreñimiento, \* flatulencia, anormalidades en las pruebas hepáticas, \* úlcera péptica, con o sin sangrado y/o perforación, o sangrado sin úlcera (véase más arriba y también **ADVERTENCIAS**).

●Sistema Nervioso: Vértigos.

●Piel: Erupción, prurito.

●Sentidos Especiales: Zumbidos.

Incidencia menor al 1%

Las reacciones adversas que se reportaron sólo en farmacovigilancia a nivel mundial o en publicaciones científicas pero que no fueron observadas en estudios clínicos, se consideran poco frecuentes y figuran en itálicas.

●Cuerpo en su totalidad: Malestar, hinchazón de labios y lengua, fotosensibilidad, reacciones anafilácticas, *anafilaxis*.

●Aparato Cardiovascular: Hipertensión, falla cardíaca congestiva.

●Aparato Digestivo: Vómitos, ictericia, melena, lesiones del esófago, estomatitis aftosa, sequedad de boca y membranas mucosas, diarrea sangrienta, hepatitis, *necrosis hepática, cirrosis, síndrome hepatorenal*, cambio en el apetito, pancreatitis con o sin la hepatitis concomitante, *colitis*.

●Desórdenes Hematológicos y Linfáticos: Disminución de la hemoglobina, leucopenia, trombocitopenia, *eosinofilia, anemia hemolítica, anemia aplásica, agranulocitosis, púrpura, púrpura alérgica*.

●Desórdenes metabólicos y alimenticios: Azotemia.

●Sistema Nervioso: Insomnio, somnolencia, depresión, diplopia, ansiedad, irritabilidad, *meningitis aséptica, convulsiones*.

●Aparato Respiratorio: Epistaxis, asma, edema laríngeo.

●Piel y anexos: Alopecia, urticaria, eczema, dermatitis, *erupción, eritema multiforme mayor, angioedema, síndrome de Stevens-Johnson*.

●Sentidos Especiales: Visión borrosa, desorden del gusto, pérdida reversible e irreversible de audición, escotoma.

●Aparato Urogenital: Síndrome nefrótico, proteinuria, oliguria, nefritis intersticial, necrosis papilar, falla renal aguda.

**Incidencia menor al 1%**

Las siguientes reacciones adversas se han observado en pacientes que tomaban Diclofenac bajo circunstancias que no permiten una clara atribución de la reacción al Diclofenac. Estas reacciones se están incluyendo para alertar a los profesionales. Las reacciones adversas que aquí se detallan, que se reportaron sólo en farmacovigilancia a nivel mundial o en publicaciones científicas y que no fueron observadas en estudios clínicos, se consideran poco frecuentes y figuran en itálicas.

●Cuerpo en su totalidad: Dolor de pecho.

●Aparato Cardiovascular: Palpitaciones, taquicardia, contracciones ventriculares prematuras, infarto de miocardio, *hipotensión*.

●Aparato Digestivo: *Perforación intestinal*.

●Desórdenes Hematológicos y Linfáticos: *Contusión*.

●Desórdenes metabólicos y alimenticios: Hipoglucemia, *pérdida del peso*.

●Sistema Nervioso: Parestesia, disturbio de la memoria, pesadillas, temblor, tics, *coordinación anormal, desorientación, reacción sicopática*.

●Aparato Respiratorio: Disnea, hiperventilación, edema de la faringe.

●Piel y anexos: Exceso de transpiración, dermatitis exfoliativa.

●Sentidos Especiales: ceguera de noche, ambliopía.

●Aparato Urogenital: Frecuencia urinaria, nocturia, hematuria, impotencia, sangrado vaginal.

#### Paracetamol.

Las reacciones adversas del paracetamol son, por lo general, raras o muy raras.

Frecuencia estimada: muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100, <1/10); infrecuentes (>1/1.000, <1/100); raras (>1/10.000, <1/1.000); muy raras (>1/10.000).

**Generales:** Raras: malestar; Muy raras: reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico.

**Tracto gastrointestinal:** Raras: niveles aumentados de transaminasas hepáticas; Muy raras: hepatotoxicidad (ictericia).

**Metabólicas:** Muy raras: hipoglucemia.

**Hematológicas:** Muy raras: trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.

**Sistema cardiovascular:** Raras: hipotensión.

**Sistema renal:** Muy raras: piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos (ver **ADVERTENCIAS** y precauciones especiales de empleo).

#### SOBREDOSIFICACIÓN.

Los informes mundiales de casos de sobredosificación con Diclofenac cubren 66 casos. En aproximadamente la mitad de estos informes de sobredosificación, se estaban administrando otras medicaciones concomitantemente. La dosis más alta de Diclofenac fue 5,0 g, caso de un varón de 17 años de edad que sufrió pérdida de sentido, aumento de la presión intracraneal, neumonitis, y falleció 2 días después de la sobredosis. Las siguientes dosis más altas de Diclofenac fueron 4,0 g y 3,75 g. Una mujer de 24 años de edad que tomó 4,0 g y una de 28 y otra de 42 años de edad que tomaron 3,75 g, no desarrollaron ninguna muestra o síntoma clínico significativo de intoxicación. Sin embargo, se informó el caso de una mujer de 17 años de edad que experimentó vómitos y somnolencia después de una sobredosis de 2,37 g de Diclofenac. Los valores animales LD50 demuestran una amplia gama de susceptibilidades a la sobredosificación aguda con los primates, siendo más resistentes a la toxicidad aguda que los roedores (LD, en mg/kg-ratas, 55; perros, 500; monos, 3.200).

En caso de sobredosificación aguda, se recomienda que el estómago sea vaciado por vómitos o por lavado gástrico. La diuresis forzada puede teóricamente ser beneficiosa porque la droga se excreta en la orina. El efecto de la diálisis o de la hemoperfusión en la eliminación del Diclofenac (el 99% unido a proteínas: ver **FARMACOCINÉTICA**) no ha sido probado. Además de medidas de apoyo, el uso del carbón activado por vía oral puede ayudar a reducir la absorción del Diclofenac.

En la sobredosificación aguda con Paracetamol el efecto nocivo más serio es la necrosis hepática, dosis dependiente y potencialmente fatal. La necrosis tubular renal, el coma hipoglucémico y la trombocitopenia pueden también ocurrir. En adultos, la toxicidad hepática se ha observado raramente con las sobredosis agudas de menos de 10 gramos y fatalidades con menos de 15 gramos. Aparentemente los niños jóvenes parecen ser más resistentes que los adultos al efecto hepatotóxico de una sobredosis de Paracetamol. A pesar de ésto, las medidas enunciadas más abajo se deben iniciar en cualquier adulto o niño sospechado de ingerir una sobredosis de Paracetamol. Los síntomas tempranos que siguen una sobredosis potencialmente hepatotóxica pueden incluir: náuseas, vómitos y malestar general. La evidencia clínica y de laboratorio de la toxicidad hepática puede no ser evidente hasta 48 a 72 horas post ingestión.

El estómago se debe vaciar por lavado gástrico o por la inducción del vómito con jarabe del ipecacuana. Las estimaciones de los pacientes de la cantidad de una droga ingerida son notoriamente poco confiables. Por lo tanto, si se sospecha una sobredosis con Paracetamol, debe realizarse una prueba en suero lo antes posible pero no antes de 4 horas luego de la ingestión. Deben realizarse estudios de la función hepática inicialmente y repetirlos en intervalos de 24 horas. El antídoto, N-n-Acetilcisteina, se debe administrar lo antes posible, preferiblemente en el plazo de 16 horas de la ingestión de la sobredosis para obtener resultados óptimos, pero en cualquier caso, en el plazo de 24 horas. Después de la recuperación, no hay anormalidades hepáticas residuales, estructurales o funcionales.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-777.

#### PRESENTACIONES.

Envases con 10 y 30 comprimidos recubiertos.

**Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.**

**CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, ENTRE 15 Y 25°C Y AL ABRIGO DE LA LUZ. MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.** Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 52.104. Elaborado en Plaza 939, (1427) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Directora Técnica: María José Villarraza, Farmacéutica. TRB PHARMA S.A. Plaza 939, (1427) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

 **trb pharma s.a.** **MAYO 2012 3970-03**