

FLEXIPLÉN

Diclofenac

Comprimidos recubiertos
Vía de administración oral

Venta bajo receta

Fórmula:

Comprimidos recubiertos 75 mg

Cada comprimido con cubierta entérica contiene:

Diclofenac Sódico.....75 mg
Excipientes: Lactosa monohidratada 20 mg; Almidón glicolato de Sodio 16 mg; Dióxido de Silicio coloidal 1 mg; Talco 15,71 mg; Estearato de Magnesio 3 mg; Croscarmelosa sódica 10 mg; Celulosa microcristalina c.s.p. 200 mg; Copolímero de Ácido metacrilico tipo C 12,24 mg; Dióxido de Silicio coloidal 0,12 mg; Trietilcitrat 1,02 mg; Dióxido de Titanio 1,10 mg; Bicarbonato de Sodio 0,2 mg; Laca aluminica eritrosina C.I. 45.430 0,03 mg.

Actividad terapéutica:

Antiinflamatorio. Analgésico. Antirreumático.

Indicaciones:

Adultos

Tratamiento sintomático de corta duración de ataques agudos de artrosis.

Tratamientos de mantenimiento de afecciones reumáticas crónicas para las cuales la posología de 75 mg al día se reveló adecuada.

Farmacología:

El diclofenac es una droga antiinflamatoria no esteroide (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 dismenorrea primaria. En relación a su efecto analgésico el diclofenac no es un narcótico.

Farmacocinética:

Absorción

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 350 ml/min y 550 ml/kg, respectivamente. Más del 99% del diclofenac esta 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 el ácido glucurónico. 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 de alrededor de un 5 - 10% y menos de 5% respectivamente. Muy pequeña cantidad de la droga es excretada sin metabolizar y/o conjugada.

Los conjugados del metabolismo principal forman el 20 - 30% de la dosis excretada en orina y 10 - 20% de la dosis excretada en 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 en 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 (de 26-46 años) contra adultos mayores (68-81 años) no demostró diferencias entre los grupos estudiados.

Un estudio de 8 días, en el que se comparó la cinética del diclofenac en pacientes osteoartritis mayores de 65 años contra menores de esa edad, no demostró ninguna diferencia significativa entre los 2 grupos, con respecto a concentración máxima (C_{max}), tiempo máximo (T_{max}), 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 creatinina 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.

Posología y administración:

Adultos

Tratamiento de mantenimiento: 1 comprimido de 75 mg al día. Cuando los síntomas son más pronunciados durante la noche, se aconseja tomar el comprimido a la noche.

Tratamiento de ataques agudos: 1 comprimido a la mañana y a la noche durante 7 días como máximo.

Forma de administración: Oral. Los comprimidos deben tragarse en su totalidad, sin masticar, con un vaso de agua, preferentemente durante la comida.

El diclofenac, como otros AINEs, muestra diferencias entre individuos tanto en su farmacocinética como en su farmacodinamia y eficacia. Consecuentemente, la estrategia recomendada es comenzar la terapia con una dosis de inicio, la que luego se ajustará de acuerdo a la respuesta terapéutica. En pacientes que pesen menos de 60 kg o en aquellos en los que la condición clínica, medicación con concomitante o presencia de otras enfermedades así lo aconsejen, la dosis máxima total diaria recomendada de diclofenac debe ser reducida.

Contraindicaciones:

Antecedentes de alergia o asma desencadenante por la toma de diclofenac o sustancias de acción similar, como otros AINEs o aspirina. Hipersensibilidad a alguno de los excipientes. Úlcera gastrointestinal en evolución, insuficiencia hepática severa, insuficiencia renal severa, insuficiencia cardíaca severa no controlada. Niños menores de 15 años, debido al carácter inadecuado de la forma farmacéutica de este medicamento. Desórdenes hemáticos o tratamiento anticoagulante en curso.

Al igual que todo medicamento, no se aconseja el uso de diclofenac en el embarazo, hasta tanto estudios completos garanticen su uso. Diclofenac se excreta en parte con la leche materna, por lo que no se recomienda su utilización durante la lactancia.

Advertencias:

- Efectos gastrointestinal: 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 recomendada) el beneficio debe compensar 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 anomalías 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 la transaminasas ocurrieron en alrededor de 15% de los pacientes taratados 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 5700 pacientes. En estudios clínicos de larga duración, abiertos y controlados, aumentos significativos de SGPT y/o SGOT ocurrieron en alrededor de 4% de 3700 pacientes tratados durante 2 - 6 meses, incluyendo aumentos marcados (más de 8 veces el límite superior del rango normal) en alrededor de 1% de 3700 pacientes. En este estudio, una incidencia mayor de 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 hepática 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 3700 pacientes monitoreados a las 8 semanas y 1200 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 reportan en el primer mes y algunos casos en los dos primeros meses del tratamiento. Basándose en estas experiencias, las transaminasas deberán monitorearse entre 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 o los síntomas de enfermedad hepática se desarrollan, o si ocurren manifestaciones clínicas sistémicas, debe discontinuarse de inmediato la administración de diclofenac.

Para minimizar la posibilidad de que el daño hepático se torne severo entre las mediciones de las transaminasas, los médicos deberán 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. Luego de ingerir aspirina u otros AINEs se han reportado reacciones fatales en pacientes que exhiben broncoespasmos severos, asmáticos que experimentan rinitis con o sin pólipos nasales. (Ver Contraindicaciones y Precauciones - asma preexistente). Deberá presentarse ayuda de emergencia en casos que ocurran reacciones anafilácticas.

- 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, solo debe iniciarse con un monitoreo cercano de las funciones renales del paciente (ver Precauciones - Efectos renales).

- Embarazo: en los embarazos avanzados, el diclofenac debe, al igual que otros AINEs, evitarse dado que provocará cierre prematuro de los conductos arteriales del feto (ver Precauciones - Embarazos, efecto teratogénicos, trabajo de parto y alumbramiento).

Precauciones:

- 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 cardíaca, 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. Esto 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 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 una disminución dosis dependiente de la síntesis de prostaglandinas y seguido a esto, una reducción del flujo sanguíneo renal, que puede precipitarse en una falla renal. Los pacientes de riesgo ante una 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 que recibían tratamiento con diclofenac durante la post venta, pero no se observaron en los más de 4000 pacientes con los que se realizó el estudio clínico, cuyos valores de creatinina y urea sérica 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 diclofenac causa dichos ataques, fue demostrado en ratas y al igual que en algunos otros AINEs es a través de la simulación del precursor de la porfiria, ácido delta aminolevulinico (ALA).

- Meningitis séptica: al igual que con otros AINEs la meningitis séptica 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 ese 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.

