

BLOKIU[®] 50



DICLOFENAC SODICO 50 mg

Comprimidos Recubiertos

BLOKIU[®] 75



DICLOFENAC SODICO 75 mg

Comprimidos Recubiertos

PROSPECTO

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

FÓRMULAS

BLOKIU[®] 50

Cada comprimido recubierto contiene:

Diclofenac sódico 50,00 mg. Excipientes: cellactose 80 109,0 mg; Avicel PH 200 20,0 mg ; Ac-Di-Sol 12,0 mg; estearato de magnesio 2,0 mg; Eudragit L30 D 55 emulsión 13,0 mg; Tween 80 0,3 mg; trietilcitrate 1,0 mg; talco 10,6 mg; dióxido de titanio 2,0 mg; óxido de hierro amarillo 0,6 mg; óxido de hierro rojo 0,1 mg.

BLOKIU[®] 75

Cada comprimido recubierto contiene:

Diclofenac sódico 75,00 mg. Excipientes: lactosa 54,00 mg; hidroxipropilmetilcelulosa E-15 62,50 mg; hidroxipropilmetilcelulosa K-100 21,00 mg; povidona K-30 15,36 mg; triacetina 0,60 mg; fosfato bicálcico 59,40 mg; estearato de magnesio 6,00 mg; talco 9,92 mg; polietilenglicol 6000 1,08 mg; propilenglicol 0,50 mg; bióxido de titanio 3,44 mg; sacarina sódica 0,14 mg; óxido de hierro rojo 35,6 µg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico y antiinflamatorio. Antirreumático.

INDICACIONES

Reumatismos inflamatorios y degenerativos: artritis reumatoidea, artrosis, espondilitis anquilosante, artropatía gotosa. Reumatismo extraarticular y afecciones periarticulares como bursitis, tendinitis, sinovitis o tenosinovitis, periartrosis escapulohumeral.

Procesos inflamatorios musculoesqueléticos agudos.

Dolor postraumático y postquirúrgico. Afecciones dolorosas y/o inflamatorias ginecológicas como dismenorrea primaria, anexitis, etc. Procesos inflamatorios otorrinolaringológicos (faringoamigdalitis, otitis, etc.) y dentarios.

En aquellos casos donde se desee una mayor rapidez en el inicio del efecto se aconseja emplear BLOKIU[®] 50.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El diclofenac sódico, principio activo de BLOKIU[®] 50/BLOKIU[®] 75 es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) derivado del ácido bencenoacético. En estudios farmacológicos el diclofenac ha mostrado tener actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética.

Como con otros AINEs su modo de acción no está completamente aclarado; la capacidad para inhibir la síntesis de prostaglandinas participa en su actividad farmacológica.

FARMACOCINÉTICA

Los comprimidos gastrorresistentes de BLOKIUM 50 (diclofenac sódico 50 mg) permiten una rápida liberación de la droga en el pH elevado del duodeno. El pico plasmático de concentración se alcanza a las 2 horas en promedio y el área bajo la curva de concentración plasmática es proporcional a la dosis. Los alimentos retrasan el comienzo de la absorción de BLOKIUM 50 entre 1 a 4,5 hs. y se produce una reducción del pico plasmático del 40%. El diclofenac sódico 50 mg luego de la administración repetida dos veces por día no se acumula en plasma. En el caso de BLOKIUM 75 la liberación de diclofenac no es inmediata sino progresiva lo que permite una acción más extendida en el tiempo. La vida media terminal de eliminación de diclofenac es de 2 hs. Más del 99% del diclofenac se une reversiblemente a la albúmina plasmática. El diclofenac es eliminado por metabolización hepática y es subsecuentemente excretado por vía urinaria (65%) y biliar (35%) como metabolitos conjugados con sulfato o ácido glucurónico. No se ha detectado variación de la farmacocinética en población geriátrica o en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

POSOLOGÍA

BLOKIUM 50 (Comprimidos recubiertos)

Dosis habitual: 1 comprimido 2 a 3 veces por día de acuerdo al criterio médico. Los comprimidos recubiertos deberán ingerirse enteros con líquidos preferentemente antes de las comidas.

BLOKIUM 75 (Comprimidos recubiertos)

Adultos: *dosis habitual:* 1 a 2 comprimidos por día de acuerdo al criterio médico. En los casos de mediana severidad es suficiente la administración diaria de un comprimido recubierto de BLOKIUM 75 (diclofenac sódico, 75 mg). Si la severidad de los síntomas fuera mayor por la noche o por la mañana temprano se recomienda la administración de BLOKIUM 75 (diclofenac sódico, 75 mg) por la noche. Los comprimidos recubiertos deberán ingerirse enteros con líquidos preferentemente antes de las comidas.

Niños: debido a la elevada dosificación de BLOKIUM 75 (diclofenac sódico, 75 mg) no está indicado para los niños.

CONTRAINDICACIONES

BLOKIUM 50 y BLOKIUM 75 está contraindicado en los siguientes pacientes:

- Hipersensibilidad conocida (por ejemplo: reacciones anafilácticas y reacciones cutáneas graves) al diclofenac o cualquier componente del medicamento.
- Antecedentes de asma, urticaria u otras reacciones de tipo alérgico después de tomar aspirina u otros AINEs. Se han notificado reacciones anafilácticas graves, a veces fatales, a los AINEs en dichos pacientes.
- En el contexto de la cirugía de by-pass coronario.

ADVERTENCIAS

ADVERTENCIA: RIESGO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES Y GASTROINTESTINALES GRAVES

Eventos trombóticos cardiovasculares

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) causan un mayor riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares graves, incluidos el infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, los cuales pueden ser fatales. Este riesgo puede ocurrir temprano en el tratamiento y puede aumentar con la duración del uso.

- BLOKIUM 50/BLOKIUM 75 están contraindicado en el contexto de la cirugía de by-pass coronario (CABG).

Sangrado gastrointestinal, ulceración y perforación

- Los AINEs causan un mayor riesgo de eventos adversos gastrointestinales (GI) graves, como sangrado, ulceración y perforación del estómago o los intestinos, los cuales pueden ser fatales. Estos eventos pueden ocurrir en cualquier momento durante el uso y sin síntomas de advertencia.

Los pacientes de edad avanzada y los pacientes con antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica y/o hemorragia GI tienen un mayor riesgo de eventos GI graves.

Eventos trombóticos cardiovasculares

Los ensayos clínicos de varios AINEs COX-2 selectivos y no selectivos de hasta tres años de duración han demostrado un mayor riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares (CV) graves, incluidos el infarto de miocardio (IM) y accidente cerebrovascular, los cuales pueden ser fatales. Según los datos disponibles, no está claro que el riesgo de eventos trombóticos CV sea similar para todos los AINEs. El aumento relativo de los eventos trombóticos CV graves con respecto al valor inicial conferido por el uso de AINEs parece ser similar en aquellos con y sin enfermedad CV conocida o con factores de riesgo para la enfermedad CV.

Sin embargo, los pacientes con enfermedad CV conocida o con factores de riesgo tuvieron una incidencia absoluta más alta de eventos trombóticos CV graves excesivos, debido a su mayor tasa de referencia. Algunos estudios observacionales encontraron que este aumento en el riesgo de eventos trombóticos CV graves comenzó tan pronto como las primeras semanas de tratamiento. El aumento en el riesgo trombótico CV se ha observado de manera más consistente a dosis más altas.

Para minimizar el riesgo potencial de un evento CV adverso en pacientes tratados con AINEs, use la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible. Los médicos y los pacientes deben permanecer alertas respecto al desarrollo de dichos eventos, durante todo el curso del tratamiento, incluso en ausencia de síntomas CV previos. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas de los eventos CV graves y los pasos a seguir si se producen.

No hay evidencia consistente de que el uso concurrente de aspirina mitigue el mayor riesgo de eventos trombóticos CV graves asociados con el uso de AINEs. El uso concurrente de aspirina y un AINE, como el diclofenac, aumenta el riesgo de eventos gastrointestinales (GI) graves [ver Advertencias y precauciones].

Estado posterior a la cirugía de by-pass coronario (CABG)

Dos grandes ensayos clínicos controlados de un AINE COX-2 selectivo para el tratamiento del dolor en los primeros 10 a 14 días después de la cirugía de CABG encontraron una mayor incidencia de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. Los AINEs están contraindicados en el contexto de la cirugía de CABG.

Pacientes post-IM

Los estudios de observación realizados en el Registro Nacional Danés han demostrado que los pacientes tratados con AINEs en el período posterior al IM presentaron un mayor riesgo de reinfarcto, muerte relacionada con problema CV y mortalidad por todas las causas a partir de la primera semana de tratamiento. En esta misma cohorte, la incidencia de muerte en el primer año post-IM fue de 20 por 100 años persona en pacientes tratados con AINEs en comparación con 12 por 100 años persona en pacientes no expuestos a AINEs. Aunque la tasa absoluta de muerte disminuyó un poco después del primer año posterior al IM, el mayor riesgo relativo de muerte en los usuarios de AINEs persistió durante al menos los siguientes cuatro años de seguimiento.

Evite el uso de BLOKIUUM 50/BLOKIUUM 75 en pacientes con IM reciente a menos que se espere que los beneficios superen el riesgo de eventos trombóticos CV recurrentes. Si se usa BLOKIUUM 50/BLOKIUUM 75 en pacientes con IM reciente, controle a los pacientes para detectar signos de isquemia cardíaca.

Sangrado, ulceración y perforación gastrointestinales

Los AINEs, incluido el diclofenac, causan eventos adversos gastrointestinales (GI) graves, como inflamación, sangrado, ulceración y perforación del esófago, el estómago, el intestino delgado o el intestino grueso, los cuales pueden ser fatales. Estos eventos adversos graves pueden ocurrir en cualquier momento, con o sin síntomas de advertencia, en pacientes tratados con AINEs. Solo uno de

cada cinco pacientes que desarrollan un evento adverso gastrointestinal superior grave con el tratamiento con AINEs es sintomático.

Se produjeron úlceras gastrointestinales superiores, hemorragia grave o perforación causadas por AINEs en aproximadamente el 1% de los pacientes tratados durante 3-6 meses, y en aproximadamente el 2%-4% de los pacientes tratados durante un año.

Sin embargo, incluso la terapia con AINEs a corto plazo no está exenta de riesgos.

Factores de riesgo de hemorragia, ulceración y perforación gastrointestinal

Los pacientes con antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica y/o hemorragia gastrointestinal que usaban AINEs presentaron un riesgo mayor a 10 veces de desarrollar hemorragia gastrointestinal en comparación con pacientes sin estos factores de riesgo. Otros factores que aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal en pacientes tratados con AINEs incluyen una mayor duración de la terapia con AINEs; uso concomitante de corticosteroides orales, aspirina, anticoagulantes o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS); fumar; uso de alcohol; edad avanzada y mal estado general de salud. La mayoría de los informes posteriores a la comercialización de eventos gastrointestinales fatales ocurrieron en pacientes ancianos o debilitados. Además, los pacientes con enfermedad hepática avanzada y/o coagulopatía presentan un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal.

Estrategias para minimizar los riesgos gastrointestinales en pacientes tratados con AINEs:

- Use la dosis efectiva más baja con la menor duración posible.
- Evite la administración de más de un AINE a la vez.
- Evite su uso en pacientes con mayor riesgo a menos que se espere que los beneficios superen el mayor riesgo de sangrado. Para tales pacientes, así como aquellos con sangrado gastrointestinal activo, considere terapias alternativas que no incluyan AINEs.
- Permanezca alerta para detectar signos y síntomas de ulceración y sangrado gastrointestinal durante la terapia con AINEs.
- Si se sospecha un evento adverso GI grave, inicie de inmediato la evaluación y el tratamiento, y suspenda BLOKIUUM 50/BLOKIUUM 75 hasta que se descarte un evento adverso GI grave.
- En el contexto del uso concomitante de dosis bajas de aspirina para la profilaxis cardíaca, controle más de cerca a los pacientes para detectar evidencia de sangrado gastrointestinal.

Hepatotoxicidad

En ensayos clínicos de productos que contienen diclofenac, se observaron elevaciones significativas (es decir, más de 3 veces el LSN) de AST (SGOT) en aproximadamente el 2% de aproximadamente 5.700 pacientes en algún momento durante el tratamiento con diclofenac (ALT no se midió en todos estudios). En un gran ensayo abierto y controlado de 3.700 pacientes tratados con diclofenac sódico oral durante 2 a 6 meses, los pacientes fueron monitoreados primero a las 8 semanas y 1.200 pacientes nuevamente a las 24 semanas. Se produjeron elevaciones significativas de ALT y/o AST en aproximadamente el 4% de los 3.700 pacientes e incluyeron elevaciones marcadas (más de 8 veces el LSN) en aproximadamente el 1% de los 3.700 pacientes. En ese estudio abierto, se observó una mayor incidencia de elevaciones límite (menos de 3 veces el LSN), moderada (3-8 veces el LSN) y marcada (más de 8 veces el LSN) de ALT o AST en pacientes que recibieron diclofenac en comparación con otros AINEs. Se observaron elevaciones en las transaminasas con mayor frecuencia en pacientes con osteoartritis en comparación con aquellos con artritis reumatoide.

Casi todas las elevaciones significativas de las transaminasas se detectaron antes de que los pacientes se volvieran sintomáticos. Se produjeron pruebas anormales durante los primeros 2 meses de tratamiento con diclofenac en 42 de los 51 pacientes en todos los ensayos que desarrollaron elevaciones marcadas de transaminasas.

En los informes posteriores a la comercialización, se han informado casos de hepatotoxicidad inducida por fármacos en el primer mes y, en algunos casos, en los primeros 2 meses de tratamiento con AINEs, pero puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con diclofenac. La vigilancia posterior

a la comercialización ha informado casos de reacciones hepáticas graves, que incluyen necrosis hepática, ictericia, hepatitis fulminante con y sin ictericia e insuficiencia hepática. Algunos de estos casos reportados resultaron en muertes o trasplante de hígado.

En un estudio europeo retrospectivo de casos controlados y basado en la población, 10 casos de lesión hepática inducida por fármacos asociada al diclofenac con el uso actual en comparación con la no utilización de diclofenac se asociaron con una probabilidad de lesión hepática ajustada estadísticamente significativa de 4 veces. En este estudio en particular, basado en un número total de 10 casos de lesión hepática asociada con diclofenac, la razón de probabilidad ajustada aumentó aún más con el sexo femenino, las dosis de 150 mg o mayores y la duración del uso durante más de 90 días.

Los médicos deben medir las transaminasas al inicio del estudio y, periódicamente, en pacientes que reciben terapia a largo plazo con BLOKIUM 50/BLOKIUM 75, porque puede desarrollarse hepatotoxicidad severa sin un pródromo de síntomas distintivos. Se desconocen los tiempos óptimos para realizar las primeras y posteriores mediciones de transaminasas. Según los datos de los ensayos clínicos y las experiencias posteriores a la comercialización, las transaminasas deben controlarse dentro de las 4 a 8 semanas después de iniciar el tratamiento con diclofenac. Sin embargo, pueden ocurrir reacciones hepáticas graves en cualquier momento durante el tratamiento con diclofenac.

Si las pruebas hepáticas anormales persisten o empeoran, si se desarrollan signos y/o síntomas clínicos consistentes con enfermedad hepática, o si se producen manifestaciones sistémicas (por ejemplo: eosinofilia, erupción cutánea, dolor abdominal, diarrea, orina oscura, etc.), debe suspenderse BLOKIUM 50/BLOKIUM 75 inmediatamente.

Informe a los pacientes sobre los signos y síntomas de advertencia de hepatotoxicidad (por ejemplo: náuseas, fatiga, letargo, diarrea, prurito, ictericia, dolor en el cuadrante superior derecho y síntomas "similares a la gripe"). Si se desarrollan signos y síntomas clínicos consistentes con enfermedad hepática, o si se producen manifestaciones sistémicas (por ejemplo: eosinofilia, erupción cutánea, etc.), suspenda BLOKIUM 50 Y BLOKIUM 75 de inmediato y realice una evaluación clínica del paciente.

Para minimizar el riesgo potencial de un evento adverso relacionado con el hígado en pacientes tratados con BLOKIUM 50 Y BLOKIUM 75, use la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible. Tenga precaución cuando prescriba BLOKIUM 50 Y BLOKIUM 75 con medicamentos concomitantes que se sabe que son potencialmente hepatotóxicos (por ejemplo: paracetamol, antibióticos, antiepilépticos).

Hipertensión

Los AINEs, incluido BLOKIUM 50/BLOKIUM 75, pueden provocar una nueva aparición de hipertensión o empeoramiento de la hipertensión preexistente, lo que puede contribuir a una mayor incidencia de eventos CV. Los pacientes que toman inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), diuréticos tiazídicos o diuréticos de asa pueden tener una respuesta alterada a estas terapias cuando toman AINEs.

Controle la presión arterial (PA) durante el inicio del tratamiento con AINEs y durante el transcurso de la terapia.

Insuficiencia cardíaca y edema

El metaanálisis de Coxib y la colaboración tradicional de los investigadores de los AINEs de ensayos controlados aleatorios demostró un aumento de aproximadamente el doble en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con selectivos COX-2 y pacientes tratados con AINEs no selectivos, en comparación con los tratados con placebo. En un estudio del Registro Nacional danés de pacientes con insuficiencia cardíaca, el uso de AINEs aumentó el riesgo de infarto de miocardio, hospitalización por insuficiencia cardíaca y muerte.

Además, se han observado retención de líquidos y edema en algunos pacientes tratados con AINEs. El uso de diclofenac puede mitigar los efectos CV de varios agentes terapéuticos utilizados para tratar estas afecciones médicas (por ejemplo: diuréticos, inhibidores de la ECA o bloqueadores de los receptores de angiotensina [BRA]).

Evite el uso de BLOKIUM 50/BLOKIUM 75 en pacientes con insuficiencia cardíaca grave a menos que se espere que los beneficios superen el riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. Si BLOKIUM 50/BLOKIUM 75 se usa en pacientes con insuficiencia cardíaca grave, controle a los pacientes para detectar signos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

Toxicidad renal e hiperkalemia

Toxicidad renal

La administración a largo plazo de AINEs ha resultado en necrosis papilar renal y otras lesiones renales. También se ha observado toxicidad renal en pacientes en los que las prostaglandinas renales tienen un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINE puede causar una reducción dependiente de la dosis en la formación de prostaglandinas y, en segundo lugar, en el flujo sanguíneo renal, lo cual puede precipitar una descompensación renal manifiesta. Los pacientes con mayor riesgo a esta reacción son aquellos con insuficiencia renal, deshidratación, hipovolemia, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, los que toman diuréticos e inhibidores de la ECA o BRA, y los ancianos. La interrupción de la terapia con AINEs generalmente es seguida por la recuperación al estado de pretratamiento.

No hay información disponible de estudios clínicos controlados sobre el uso de diclofenac en pacientes con enfermedad renal avanzada. Los efectos renales de diclofenac pueden acelerar la progresión de la disfunción renal en pacientes con enfermedad renal preexistente.

Estado correcto del volumen en pacientes deshidratados o hipovolémicos antes de iniciar BLOKIUM 50/BLOKIUM 75.

Controle la función renal en pacientes con insuficiencia renal o hepática, insuficiencia cardíaca, deshidratación o hipovolemia. Evite el uso de BLOKIUM 50/BLOKIUM 75 en pacientes con enfermedad renal avanzada a menos que se espere que los beneficios superen el riesgo de empeoramiento de la función renal. Si BLOKIUM 50/BLOKIUM 75 se usa en pacientes con enfermedad renal avanzada, controle a los pacientes para detectar signos de empeoramiento de la función renal.

Hiperkalemia

Se han informado aumentos en la concentración sérica de potasio, incluida la hiperkalemia, con el uso de AINEs, incluso en algunos pacientes sin insuficiencia renal. En pacientes con función renal normal, estos efectos se han atribuido a un estado de hipoaldosteronismo hiporreninémico.

Reacciones anafilácticas

El diclofenac se ha asociado con reacciones anafilácticas en pacientes con y sin hipersensibilidad conocida al diclofenac y en pacientes con asma sensible a la aspirina.

Busque ayuda de emergencia si ocurre una reacción anafiláctica.

Exacerbación del asma relacionada con la sensibilidad a la aspirina.

Una subpoblación de pacientes con asma puede tener asma sensible a la aspirina, la cual puede incluir rinosinusitis crónica complicada por pólipos nasales; broncoespasmo grave, potencialmente mortal; y/o intolerancia a la aspirina y otros AINEs. Debido a que se ha informado reactividad cruzada entre la aspirina y otros AINEs en estos pacientes sensibles a la aspirina, BLOKIUM 50/BLOKIUM 75 están contraindicados en pacientes con esta forma de sensibilidad a la aspirina. Cuando BLOKIUM 50/BLOKIUM 75 se usan en pacientes con asma preexistente (sin sensibilidad conocida a la aspirina), controle a los pacientes para detectar cambios en los signos y síntomas del asma.

Reacciones cutáneas graves

Los AINEs, incluido el diclofenac, pueden causar reacciones adversas graves en la piel, como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), las cuales pueden ser mortales. Estos eventos graves pueden ocurrir sin previo aviso. Informe a los pacientes sobre los signos y síntomas de las reacciones cutáneas graves y ordene suspender el uso de BLOKIUM

50/BLOKIUUM 75 en la primera aparición de erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad. BLOKIUUM 50/BLOKIUUM 75 está contraindicado en pacientes con reacciones cutáneas graves previas a los AINEs.

Cierre prematuro del conducto arterioso fetal

El diclofenac puede causar el cierre prematuro del conducto arterioso fetal. Evite el uso de AINEs, incluido BLOKIUUM 50/BLOKIUUM 75, en mujeres embarazadas a partir de las 30 semanas de gestación (tercer trimestre).

Toxicidad hematológica

Se ha producido anemia en pacientes tratados con AINEs. Esto puede deberse a una pérdida de sangre oculta o grave, retención de líquidos o un efecto descrito de forma incompleta sobre la eritropoyesis. Si un paciente tratado con BLOKIUUM 50/BLOKIUUM 75 presenta signos o síntomas de anemia, controle la hemoglobina o el hematocrito.

Los AINEs, incluido BLOKIUUM 50/BLOKIUUM 75, pueden aumentar el riesgo de eventos hemorrágicos. Las afecciones comórbidas, como los trastornos de la coagulación, el uso concomitante de warfarina, otros anticoagulantes, los agentes antiplaquetarios (por ejemplo: aspirina), los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina norepinefrina (IRSN) pueden aumentar este riesgo. Controle a estos pacientes para detectar signos de sangrado.

Enmascaramiento de inflamación y fiebre

La actividad farmacológica de BLOKIUUM 50/BLOKIUUM 75 para reducir la inflamación, y posiblemente la fiebre, puede disminuir la utilidad de los signos de diagnóstico en la detección de infecciones.

Monitoreo de laboratorio

Debido a que pueden ocurrir hemorragias gastrointestinales graves, hepatotoxicidad y daño renal sin síntomas o signos de advertencia, considere monitorear a los pacientes en tratamiento con AINEs a largo plazo con un CBC y un perfil químico periódicamente.

PRECAUCIONES

Generales

Los efectos indeseables pueden ser minimizados utilizando la menor dosis efectiva diaria, durante el menor tiempo posible de duración del tratamiento.

El uso concomitante de diclofenac con AINEs sistémicos incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 deben ser evitados, debido a la ausencia de evidencia que demuestre beneficios sinérgicos y la potenciabilidad de efectos indeseables aditivos.

Se indica precaución en el uso del paciente anciano; en particular se recomienda la menor dosis efectiva en los pacientes ancianos frágiles y aquellos con bajo peso corporal.

Como sucede con otros AINEs, pueden también ocurrir reacciones alérgicas tempranas por el uso de diclofenac incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides.

Como otros AINEs, el diclofenac puede enmascarar los síntomas y los signos de infección debido a sus propiedades farmacodinámicas.

Efectos gastrointestinales

Han sido comunicados con todos los AINEs, incluyendo el diclofenac, el sangrado gastrointestinal (hematemesis, melena), ulceración o perforación, que pueden ser fatales; pueden ocurrir en cualquier momento del tratamiento con o sin síntomas de alarma o sin una historia previa de eventos serios gastrointestinales. Generalmente tienen consecuencias más serias en los ancianos; si un sangrado o una ulceración gastrointestinal ocurre en algún paciente que recibe diclofenac, este debe ser discontinuado.

Como sucede con todos los AINEs es imperativa una vigilancia médica cercana, con precaución particular, cuando se prescribe diclofenac en aquellos pacientes con desórdenes gastrointestinales o una historia sugestiva de una úlcera gástrica o intestinal, sangrado o perforación.

El anciano tiene una frecuencia aumentada de reacciones adversas a todos los AINEs, especialmente sangrado gastrointestinal y perforación, que pueden ser fatales.

Para reducir el riesgo de toxicidad gastrointestinal en los pacientes con una historia de úlcera, particularmente si estuvo complicada como hemorragia o perforación, y/o en el anciano, el tratamiento debe ser iniciado y mantenido con la menor dosis efectiva posible. En estos pacientes, se debe considerar una terapia de combinación con agentes protectores (misoprostol o inhibidores de la bomba de protones), así como también en pacientes que requieren el uso concomitante de productos que contengan dosis bajas de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que tengan probabilidad de incrementar el riesgo gastrointestinal. Se recomienda precaución en los pacientes que reciban medicación concomitante que puede incrementar el riesgo de ulceración o sangrado, tales como corticosteroides sistémicos, anticoagulantes como la Warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS o drogas antiplaquetarias tales como el ácido aceilsalicílico). En los pacientes con colitis ulcerosa, o con enfermedad de Crohn, se debe efectuar un control médico cercano porque puede agravarse la enfermedad de base.

Insuficiencia hepática

Cuando se prescribe diclofenac a pacientes con disminución de la función hepática, se debe efectuar un seguimiento cercano, porque esta condición puede exacerbarse.

Como sucede con otros AINEs, el tratamiento con diclofenac puede incrementar los valores de una o más enzimas hepáticas. Si el tratamiento es prolongado, está indicado como medida precautoria un control periódico de la función hepática. Si las pruebas de función hepática anormales persisten o empeoran, se desarrollan signos o síntomas vinculados a enfermedad hepática, u ocurren otras manifestaciones (eosinofilia, rash) debe discontinuarse el diclofenac.

El diclofenac puede producir hepatitis sin síntomas prodrómicos. Se debe tener precaución cuando se emplea diclofenac en los pacientes con porfiria hepática, dado que pueden disparar un ataque o una crisis.

Insuficiencia renal

Dado que se ha comunicado retención hidrosalina y edema en asociación con la terapéutica con AINEs, incluyendo el diclofenac, se debe tener particular precaución en los pacientes con disminución de la función cardíaca o renal, historia de hipertensión, ancianos, pacientes en tratamiento con diuréticos o productos medicinales que pueden afectar significativamente la función renal, y en aquellos pacientes con depleción del volumen extracelular de cualquier causa (por ejemplo, antes o después de cirugía mayor). En esos casos se recomienda con control de la función renal como medida precautoria. Habitualmente la discontinuación de la terapéutica con diclofenac es seguida de una recuperación del estado pretratamiento.

Efectos en la piel

Han sido comunicados muy raramente en asociación con uso de AINEs, incluyendo el diclofenac reacciones cutáneas serias, algunas de ellas fatales, que incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Los pacientes parecen tener un mayor riesgo para estas reacciones en el curso temprano de la terapéutica: el comienzo de la reacción ocurre en la mayoría de los casos dentro del primer mes de tratamiento. El diclofenac debería ser discontinuado ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

Lupus Eritematoso Sistémico y Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo

En estos pacientes puede haber un mayor riesgo de meningitis aséptica.

Efectos hematológicos

Durante un tratamiento prolongado con diclofenac, como sucede con otros AINEs, se recomienda el control de hemograma.

El diclofenac puede inhibir reversiblemente la agregación plaquetaria. Los pacientes con defectos en la hemostasis, diátesis hemorrágica o anormalidades hematológicas requieren un control cuidadoso.

Asma preexistente

En los pacientes con asma, rinitis alérgica estacional, edema e inflamación de la mucosa nasal (ejemplo: pólipos nasales), enfermedad pulmonar obstructiva crónica o infecciones crónicas del tracto respiratorio (especialmente si están asociadas con rinitis alérgica) son más frecuentes las reacciones a los AINEs, como la exacerbación del asma, edema de Quincke o urticaria.

Embarazo y lactancia

No debe prescribirse BLOKIUM 50/BLOKIUM 75 (diclofenac sódico) durante el embarazo, salvo por razones imperiosas, y especialmente durante el último trimestre de gestación (ya que puede inhibir las contracciones uterinas y provocar cierre precoz del conducto arterioso).

El diclofenac sódico se elimina en cantidades exiguas a la leche materna, por lo que en caso de amamantamiento durante su administración no es de esperar efectos indeseables en el lactante.

No obstante, como con otras drogas que son excretadas en leche no se recomienda su empleo durante el período de lactancia.

El empleo de AINEs diferentes a la aspirina durante el embarazo aumenta el riesgo de aborto espontáneo, particularmente cuando el medicamento se toma cerca del momento de la concepción.

Todos los antiinflamatorios no esteroideos, inclusive diclofenac y el ácido acetilsalicílico (aspirina), están contraindicados a partir del inicio del 6° sexto mes de embarazo (más allá de las 24 semanas de amenorrea), independientemente de la duración del tratamiento y de la vía de administración (oral, inyectable, cutánea), ya que pueden ser tóxicos para el feto. En el 5° mes de embarazo los AINEs debe utilizarse sólo cuando sea necesario, a la dosis efectiva más baja y durante el menor tiempo posible.

Uso pediátrico

Debido a la elevada dosificación de BLOKIUM 75 (diclofenac sódico 75 mg) no está indicado en niños.

Efectos sobre la capacidad de conducir o manejar máquinas.

Los pacientes que experimenten vértigo u otros trastornos del sistema nervioso central no deberán conducir vehículos ni manejar maquinarias.

Interacciones medicamentosas

Tabla 1: Interacciones medicamentosas clínicamente significativas con diclofenac.

| Medicamentos que interfieren con la hemostasia | |
|---|--|
| <i>Impacto clínico</i> | <ul style="list-style-type: none">- Diclofenac y anticoagulantes como la warfarina tienen un efecto sinérgico sobre el sangrado. El uso concomitante de diclofenac y anticoagulantes tiene un mayor riesgo de hemorragia grave en comparación con el uso de cualquiera de los medicamentos por sí solo.- La liberación de serotonina por las plaquetas juega un papel importante en la hemostasia. Los estudios epidemiológicos de control de casos y de cohortes mostraron que el uso concomitante de medicamentos que interfieren con la recaptación de serotonina y un AINE pueden potenciar el riesgo de sangrado más que un AINE solo. |

| | |
|---|--|
| <i>Intervención</i> | Controle a los pacientes que usan concomitantemente diclofenac y anti-coagulantes (por ejemplo: warfarina), agentes antiplaquetarios (por ejemplo: aspirina), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina norepinefrina (IRSN) para detectar signos de hemorragia. |
| Aspirina | |
| <i>Impacto clínico</i> | Los estudios clínicos controlados mostraron que el uso concomitante de AINEs y dosis analgésicas de aspirina no produce ningún efecto terapéutico mayor que el uso de AINE solo. En un estudio clínico, el uso concomitante de un AINE y aspirina se asoció con una incidencia significativamente mayor de reacciones adversas gastrointestinales en comparación con el uso de AINE solo. |
| <i>Intervención</i> | Generalmente no se recomienda el uso concomitante de diclofenac y dosis analgésicas de aspirina debido al mayor riesgo de hemorragia. Diclofenac no es un sustituto de dosis bajas de aspirina para la protección cardiovascular. |
| Inhibidores de la ECA, bloqueadores del receptor de angiotensina y betabloqueantes | |
| <i>Impacto clínico</i> | <ul style="list-style-type: none"> - Los AINEs pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), bloqueadores del receptor de angiotensina (BRA) o betabloqueantes (incluido el propranolol). - En pacientes de edad avanzada, con volumen reducido (incluidos los que están bajo terapia diurética) o que tienen insuficiencia renal, la administración conjunta de un AINE con inhibidores de la ECA o BRA puede provocar un deterioro de la función renal, incluida la posible insuficiencia renal aguda. <p>Estos efectos suelen ser reversibles.</p> |
| <i>Intervención</i> | <ul style="list-style-type: none"> - Durante el uso concomitante de diclofenac e inhibidores de la ECA, BRA o betabloqueantes, controle la presión arterial para asegurarse de que se obtiene la presión arterial deseada. - Durante el uso concomitante de diclofenac e inhibidores de la ECA o BRA en pacientes de edad avanzada, con volumen reducido o con insuficiencia renal, controle los signos de empeoramiento de la función renal. - Cuando estos medicamentos se administran concomitantemente, los pacientes deben estar adecuadamente hidratados. Evaluar la función renal al comienzo del tratamiento concomitante y periódicamente después. |
| Diuréticos | |
| <i>Impacto clínico</i> | Los estudios clínicos, así como las observaciones posteriores a la comercialización, mostraron que los AINEs redujeron el efecto natriurético de los diuréticos de asa (por ejemplo: furosemida) y los diuréticos tiazídicos en algunos pacientes. Este efecto se ha atribuido a la inhibición de los AINEs de la síntesis de prostaglandinas renales. |
| <i>Intervención</i> | Durante el uso concomitante de diclofenac con diuréticos, observe a los pacientes en busca de signos de empeoramiento de la función renal, además de asegurar la eficacia diurética, incluidos los efectos antihipertensivos. |
| Digoxina | |
| <i>Impacto clínico</i> | Se ha informado que el uso concomitante de diclofenac con digoxina aumenta la concentración sérica y prolonga la vida media de la digoxina. |
| <i>Intervención</i> | Durante el uso concomitante de diclofenac y digoxina, controle los niveles séricos de digoxina. |
| Litio | |
| <i>Impacto clínico</i> | Los AINEs han producido elevaciones en los niveles de litio en plasma y reducciones en el aclaramiento de litio renal. La concentración mínima de litio aumentó un 15%, y el aclaramiento renal disminuyó aproximadamente un 20%. Este efecto se ha atribuido a la inhibición de los AINEs de la síntesis de prostaglandinas renales. |

| | |
|--|--|
| <i>Intervención</i> | Durante el uso concomitante de diclofenac y litio, controle a los pacientes para detectar signos de toxicidad por litio. |
| Metotrexato | |
| <i>Impacto clínico</i> | El uso concomitante de AINEs y metotrexato puede aumentar el riesgo de toxicidad por metotrexato (por ejemplo: neutropenia, trombocitopenia, disfunción renal). |
| <i>Intervención</i> | Durante el uso concomitante de diclofenac y metotrexato, controle a los pacientes para detectar toxicidad por metotrexato. |
| Ciclosporina | |
| <i>Impacto clínico</i> | El uso concomitante de diclofenac y ciclosporina puede aumentar la nefrotoxicidad de ciclosporina. |
| <i>Intervención</i> | Durante el uso concomitante de diclofenac y ciclosporina, controle a los pacientes en busca de signos de empeoramiento de la función renal. |
| AINEs y salicilatos | |
| <i>Impacto clínico</i> | El uso concomitante de diclofenac con otros AINEs o salicilatos (por ejemplo: diflunisal, salsalato) aumenta el riesgo de toxicidad gastrointestinal, con poco o ningún aumento en la eficacia. |
| <i>Intervención</i> | No se recomienda el uso concomitante de diclofenac con otros AINEs o salicilatos. |
| Pemetrexed | |
| <i>Impacto clínico</i> | El uso concomitante de diclofenac y pemetrexed puede aumentar el riesgo de mielosupresión asociada a pemetrexed, toxicidad renal y GI (consulte la información de prescripción de pemetrexed). |
| <i>Intervención</i> | Durante el uso concomitante de diclofenac y pemetrexed, en pacientes con insuficiencia renal cuyo aclaramiento de creatinina varía de 45 a 79 ml/min, controle la mielosupresión, la toxicidad renal y GI. Los AINEs con semividas de eliminación cortas (por ejemplo: diclofenac, indometacina) deben evitarse durante un período de dos días antes, el mismo día y dos días después de la administración de pemetrexed. En ausencia de datos sobre la interacción potencial entre pemetrexed y AINEs con semividas más largas (por ejemplo: meloxicam, nabumetona), los pacientes que toman estos AINEs deben interrumpir la administración durante al menos cinco días antes, el mismo día y dos días después de la administración de pemetrexed. |
| Inhibidores o inductores de CYP2C9: | |
| <i>Impacto clínico</i> | El diclofenac es metabolizado por enzimas del citocromo P450, predominantemente por CYP2C9. La administración conjunta de diclofenac con inhibidores de CYP2C9 (por ejemplo, voriconazol) puede aumentar la exposición y la toxicidad de diclofenac, mientras que la administración conjunta con inductores de CYP2C9 (por ejemplo, rifampicina) puede llevar a una eficacia comprometida de diclofenac. |
| <i>Intervención</i> | Puede justificarse un ajuste de dosis cuando se administra diclofenac con inhibidores o inductores de CYP2C9. |

EFECTOS ADVERSOS

Las siguientes reacciones adversas se analizan con mayor detalle en otras secciones:

- Eventos trombóticos cardiovasculares.
- Sangrado, ulceración y perforación gastrointestinal.
- Hepatotoxicidad.
- Hipertensión.
- Insuficiencia cardíaca y edema.
- Toxicidad renal e hiperkalemia.
- Reacciones anafilácticas.
- Reacciones cutáneas graves.

- Toxicidad hematológica.

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden ser directamente comparadas con las tasas en ensayos clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad de diclofenac se evaluó en un estudio clínico que incluyó 965 sujetos. En pacientes tratados con diclofenac 25 mg (N=345) o una dosis más alta, tres o cuatro veces al día, durante 4 a 5 días, las reacciones adversas más comunes (es decir, notificadas en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con diclofenac) fueron: experiencias gastrointestinales que incluyen dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos, mareos, dolor de cabeza, somnolencia, prurito y aumento de la sudoración. (ver Tabla 2)

Tabla 2: Incidencia de reacciones adversas emergentes del tratamiento con incidencia $\geq 1\%$ de pacientes tratados con diclofenac en estudios de dosis múltiples

| Sistema de clasificación de órganos MedDRA y término preferido | Diclofenac 25 mg n=345 n (%) | Placebo * n=327 n (%) |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|
| Cualquier evento adverso | 144 (41.7) | 181 (55.4) |
| Dolor abdominal | 24 (7.0) | 11 (3.4) |
| Estreñimiento | 11 (3.2) | 9 (2.8) |
| Diarrea | 8 (2.3) | 9 (2.8) |
| Dispepsia | 4 (1.2) | 8 (2.4) |
| Náuseas | 57 (16.5) | 66 (20.2) |
| Vómitos | 20 (5.8) | 26 (8.0) |
| Mareos | 12 (3.5) | 17 (5.2) |
| Dolor de cabeza | 43 (12.5) | 56 (17.1) |
| Somnolencia | 9 (2.6) | 6 (1.8) |
| Prurito | 5 (1.4) | 6 (1.8) |
| Aumento de la sudoración | 4 (1.2) | 2 (0.6) |

* Hubo un mayor uso de medicación concomitante de rescate con opioides en pacientes tratados con placebo en comparación con pacientes tratados con diclofenac.

En los pacientes que toman otros AINEs, las experiencias adversas notificadas con mayor frecuencia que ocurren en aproximadamente 1% -10% de los pacientes son:

- Experiencias gastrointestinales que incluyen: dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, flatulencia, sangrado/perforación, acidez estomacal, náuseas, úlceras gastrointestinales (gástricas/duodenales) y vómitos.
- Función renal anormal, anemia, mareos, edema, enzimas hepáticas elevadas, dolores de cabeza, aumento del tiempo de sangrado, prurito, erupciones cutáneas y tinnitus.

Las experiencias adversas adicionales informadas en pacientes que toman otros AINEs ocasionalmente incluyen:

- *Cuerpo en general:* fiebre, infección, sepsis

- *Sistema cardiovascular*: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, taquicardia, síncope
- *Sistema digestivo*: boca seca, esofagitis, úlceras gástricas/pépticas, gastritis, sangrado gastrointestinal, glositis, hematemesis, hepatitis, ictericia.
- *Sistema hemático y linfático*: equimosis, eosinofilia, leucopenia, melena, púrpura, sangrado rectal, estomatitis, trombocitopenia.
- *Metabólico y nutricional*: cambios de peso.
- *Sistema nervioso*: ansiedad, astenia, confusión, depresión, anormalidades del sueño, somnolencia, insomnio, malestar, nerviosismo, parestesia, somnolencia, temblores, vértigo.
- *Sistema respiratorio*: asma, disnea.
- *Piel y apéndices*: alopecia, fotosensibilidad, aumento de la sudoración.
- *Sentidos especiales*: visión borrosa.
- *Sistema urogenital*: cistitis, disuria, hematuria, nefritis intersticial, oliguria/poliuria, proteinuria, insuficiencia renal.

Las experiencias adversas adicionales informadas en pacientes que toman otros AINEs raramente incluyen:

- *Cuerpo en su conjunto*: reacciones anafilácticas, cambios en el apetito, muerte.
- *Sistema cardiovascular*: arritmia, hipotensión, infarto de miocardio, palpitations, vasculitis.
- *Sistema digestivo*: colitis, eructos, insuficiencia hepática, pancreatitis.
- *Sistema hemático y linfático*: agranulocitosis, anemia hemolítica, anemia aplásica, linfadenopatía, pancitopenia.
- *Metabólica y nutricional*: hiperglucemia.
- *Sistema nervioso*: convulsiones, coma, alucinaciones, meningitis.
- *Sistema respiratorio*: depresión respiratoria, neumonía.
- *Piel y apéndices*: angioedema, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria.
- *Sentidos especiales*: conjuntivitis, discapacidad auditiva.

SOBREDOSIS

Los síntomas después de una sobredosis aguda de AINEs se han limitado típicamente a letargo, somnolencia, náuseas, vómitos y dolor epigástrico, los cuales generalmente han sido reversibles con cuidados de apoyo. Se ha producido sangrado gastrointestinal. Se han producido hipertensión, insuficiencia renal aguda, depresión respiratoria y coma, pero fueron poco frecuentes.

Controle a los pacientes con atención sintomática y de apoyo luego de una sobredosis de AINEs. No hay antídotos específicos. Considere emesis y/o carbón activado (60 a 100 gramos en adultos, 1 a 2 gramos por kg de peso corporal en pacientes pediátricos) y/o catártico osmótico en pacientes sintomáticos observados dentro de las cuatro horas posteriores a la ingestión o en pacientes con una sobredosis grande (5 a 10 veces la dosis recomendada). La diuresis forzada, la alcalinización de la orina, la hemodiálisis o la hemoperfusión pueden no ser útiles debido a la alta unión a proteínas.

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 / 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.



PRESENTACIONES

BLOKIUM 50: envases con 15, 30 y 100 comprimidos recubiertos.

BLOKIUM 75: envases con 15 y 30 comprimidos recubiertos.

Fecha de última revisión: Octubre de 2020.

FORMA DE CONSERVACIÓN

- Conservar en su envase original, en lugar fresco y seco, preferentemente entre 15°C y 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION.

Certificado N° 36.717

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

