

PROYECTO DE PROSPECTO

Dioxaflex Protect

Diclofenac Sódico 75 mg

Omeprazol 10 mg

Cápsulas Duras

Industria Argentina

EXPENDIO BAJO RECETA



FÓRMULA

Cada Cápsula Dura contiene: Diclofenac Sódico 75 mg, Omeprazol 10 mg. Excipientes: Alginato de Sodio, Almidón, Azúcar, Bicarbonato de Sodio, Carbonato de Magnesio, Dióxido de Silicio Coloidal, Dióxido de Titanio, Esferas de Azúcar, Eudragit L 10055(*), Fosfato Ácido de Sodio, Hidróxido de Sodio, Hidroxipropilcelulosa, Hidroxipropilmetilcelulosa, PEG 6000, Polisorbato 60, Polisorbato 80, Talco.

(* Eudragit L 10055 está compuesto por: Copolímero del Ácido Metacrílico

Este Medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico, antiinflamatorio y antipirético no esteroideo (AINE). Inhibidor de la secreción ácida gástrica. Código ATC: M01AB55.

INDICACIONES

Tratamiento sintomático de la artritis reumatoidea, la artrosis (osteoartritis) y otros procesos inflamatorios (reumatismo extraarticular, ataque agudo de gota, inflamaciones y tumefacciones postraumáticas, dismenorrea primaria) en pacientes con un riesgo elevado de desarrollar lesiones gastrointestinales inducidas por AINE.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

Diclofenac

Diclofenac Sódico es un compuesto no esteroideo con marcadas propiedades antiinflamatorias y analgésicas. La inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas, que ha sido demostrada experimentalmente, se considera que tiene una importante relación con su mecanismo de acción. Las prostaglandinas desempeñan un papel esencial en la aparición de la inflamación, del dolor y de la fiebre.

El Diclofenac Sódico no suprime in vitro la biosíntesis de proteoglicanos en el cartílago, a concentraciones equivalentes a las que se alcanzan en humanos.

En las afecciones reumáticas, las propiedades antiinflamatorias y analgésicas de Diclofenac proporcionan una respuesta clínica caracterizada por una marcada mejoría de los signos y síntomas, tales como dolor en reposo, dolor en movimiento, rigidez matinal, tumefacción de las articulaciones, así como por una mejora de la capacidad funcional.

En las inflamaciones postraumáticas, Diclofenac alivia y reduce la tumefacción inflamatoria y el edema traumático.

En los ensayos clínicos se ha comprobado el marcado efecto analgésico que proporciona Diclofenac en los estados dolorosos no reumáticos de mediana gravedad y graves. Los estudios clínicos han mostrado asimismo que este medicamento calma los dolores en la dismenorrea primaria.

IF-2023-27630972-APN-DERM#ANMAT

Omeprazol

El Omeprazol, una mezcla racémica de dos enantiómeros, reduce la secreción de ácido gástrico a través de un mecanismo altamente selectivo. Es un inhibidor específico de la bomba de protones en la célula parietal gástrica. Actúa rápidamente y produce un control mediante la inhibición reversible de la secreción ácida del estómago, con sólo una dosis diaria.

El Omeprazol es una base débil, que se concentra y pasa a la forma activa en el medio extremadamente ácido de los canalículos intracelulares de la célula parietal, inhibiendo en ellos a la enzima H⁺-K⁺-ATPasa, la bomba de protones. Este efecto en el paso final del proceso de formación del ácido gástrico es dosis dependiente y proporciona una inhibición altamente eficaz tanto de la secreción ácida basal como de la secreción ácida estimulada, independientemente del estímulo.

Farmacocinética

Diclofenac

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

Después de la administración oral, la absorción gastrointestinal del Diclofenac es completa y rápida. Las concentraciones plasmáticas máximas son alcanzadas aproximadamente 160 minutos después de su ingestión. La unión del Diclofenac a las proteínas plasmáticas es de más del 99% y su volumen de distribución es de 0,12-0,17 l/kg.

Dos horas después de alcanzar la concentración plasmática máxima, la concentración en el líquido sinovial supera a la plasmática, manteniéndose esta relación hasta 12 horas después de su administración. En el líquido sinovial el tiempo medio de eliminación es de 3 a 6 horas. El *clearance* sistémico total del Diclofenac en plasma asciende a 263 ± 56 ml/min. El tiempo medio de eliminación es de 1-2 horas.

Diclofenac es metabolizado por el hígado y excretado por vía biliar y renal, principalmente como metabolitos en forma de glucuronatos o sulfatos. Solamente un 1% de la dosis eliminada por la orina corresponde a Diclofenac libre; los conjugados representan un 5-10% de la dosis recuperada en orina. Menos del 5 % de la dosis se elimina por la bilis.

El metabolito principal en humanos es el 4-hidroxiDiclofenac, y constituye aproximadamente el 40% de la dosis total excretada. Otros tres metabolitos del Diclofenac (3-hidroxi, 5-hidroxi, 4-5-dihidroxiDiclofenac) representan alrededor del 10-20% de la dosis eliminada en orina.

La eliminación del Diclofenac y de sus metabolitos es rápida: alrededor del 40% de la dosis administrada se elimina durante las primeras 12 horas posteriores a la administración.

Los parámetros farmacocinéticos del Diclofenac se mantienen constantes después de la administración repetida en pacientes sanos, pero en pacientes con insuficiencia renal el fármaco y/o sus metabolitos pueden presentar acumulación (aunque sin significación clínica).

Poblaciones especiales

No se han observado diferencias relevantes en la absorción, metabolismo y excreción en función de la edad. En pacientes con trastornos renales, no se ha observado acumulación de sustancia activa inalterada, a partir de la cinética de dosis única, cuando se aplica la pauta posológica usual. Con un *clearance* de creatinina <10 ml/min, los niveles plasmáticos calculados en estado estacionario de los metabolitos hidroxilados son unas cuatro veces más elevados que en sujetos sanos. Sin embargo, los metabolitos se excretan finalmente a través de la bilis.

En presencia de hepatitis crónica o cirrosis no descompensada, la cinética del Diclofenac no se ve afectada.

Omeprazol

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

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

IF-2023-27630972-APN-DERM#ANMAT

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

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

El 70-77% de la dosis se elimina metabolizada en la orina, mientras un 18-23% lo hace en las heces. No se ha detectado el fármaco inalterado en la orina.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática: el metabolismo del Omeprazol está afectado en los pacientes con disfunción hepática, por lo que el Área Bajo la Curva (ABC) es mayor. No se ha encontrado ninguna tendencia a la acumulación del Omeprazol con la administración una vez al día.

Insuficiencia renal: la farmacocinética del Omeprazol, incluidas la biodisponibilidad sistémica y la eliminación, no se modifican en pacientes con una función renal reducida.

Pacientes de edad avanzada: el metabolismo del Omeprazol está algo reducido en las personas ancianas (75-79 años de edad).

Población pediátrica: durante el tratamiento con las dosis recomendadas en niños desde 1 año de edad, se obtuvieron concentraciones plasmáticas similares a las de los adultos. En niños menores de 6 meses, el *clearance* del Omeprazol es bajo debido a la poca capacidad para metabolizar el Omeprazol.

Datos preclínicos de seguridad

Diclofenac

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. No hubo evidencia de potencial teratogénico de Diclofenac en ratones, ratas o conejos, sin embargo, Diclofenac puede afectar negativamente a la gestación y/o desarrollo del embrión / feto en mujeres.

En ratas, Diclofenac no influyó en la fertilidad de los animales genitores, a excepción de un mínimo efecto fetal, a dosis tóxicas maternas. El desarrollo prenatal, perinatal y posnatal de las crías no se vio afectado. Sin embargo, el Diclofenac puede alterar la fertilidad en mujeres.

La administración de AINE, incluido Diclofenac, inhibe la ovulación en conejos, la implantación y placentación en ratas y produce el cierre prematuro del conducto arterial en ratas preñadas. Diclofenac, a dosis tóxicas maternas, se ha asociado en ratas a distocia, gestación prolongada, disminución de la supervivencia fetal y retraso del crecimiento intrauterino. Los mínimos efectos de Diclofenac en la reproducción y parto, así como en la constricción del conducto arterial en el útero son consecuencias farmacológicas de esta clase de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas

Omeprazol

En estudios realizados en ratas a lo largo de su ciclo de vida tratadas con Omeprazol se ha observado hiperplasia y carcinoides de células gástricas tipo enterocromafín. Estos cambios son el resultado de una hipergastrinemia prolongada secundaria a la inhibición ácida. Se han hallado resultados similares tras el tratamiento con antagonistas de receptores H2, inhibidores de la bomba de protones y tras fundectomía parcial. En consecuencia, estos cambios no son un efecto directo de ningún principio activo individual.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis se adaptará según criterio médico en función de la naturaleza y severidad del cuadro clínico del paciente. Como posología habitual de orientación se aconseja:

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

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

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

Modo de Administración: ingerir las cápsulas enteras con una cantidad suficiente de líquido.

CONTRAINDICACIONES

Dioxaflex Protect está contraindicado en:

- Hipersensibilidad conocida al Diclofenac, al Omeprazol o a alguno de los excipientes de la formulación.

- Al igual que otros AINE, Diclofenac está también contraindicado en pacientes en los que la administración de ácido acetilsalicílico u otros AINE pueda desencadenar asma, angioedema, urticaria o rinitis aguda (es decir, reacciones de reactividad cruzada inducidas por AINE).
- Pacientes con enfermedad de Crohn activa.
- Pacientes con colitis ulcerosa activa.
- Pacientes con insuficiencia hepática grave.
- Pacientes con insuficiencia renal grave.
- Pacientes con desórdenes de la coagulación.
- Úlcera /hemorragia/perforación gastrointestinal activa.
- Insuficiencia cardíaca congestiva establecida (clasificación funcional II-IV de la escala de *New York Heart Association* -NYHA-), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.
- Tercer trimestre de gestación.
- Administración simultánea con nelfinavir.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Diclofenac

Las reacciones adversas pueden reducirse si se utiliza la menor dosis eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

Se debe evitar la administración concomitante de Diclofenac con otros AINE incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (Coxib) ante la falta de evidencia de efectos sinérgicos y los efectos adversos potenciales aditivos.

Se ha de tener precaución con los ancianos debido a sus condiciones médicas. En concreto sobre el paciente anciano frágil o con bajo peso corporal, donde se recomienda utilizar la dosis menor efectiva.

Al igual que con otros AINE, con Diclofenac pueden aparecer raramente reacciones alérgicas, inclusive reacciones anafilácticas o anafilactoides, aunque no haya habido exposición previa al medicamento. Las reacciones de hipersensibilidad también pueden evolucionar a un síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede provocar un infarto de miocardio. Los síntomas iniciales de estas reacciones pueden consistir en dolor torácico asociado a una reacción alérgica al Diclofenac.

Al igual que otros AINE, Diclofenac puede enmascarar los signos y síntomas de una infección debido a sus propiedades farmacodinámicas.

Riesgos gastrointestinales

Durante el tratamiento con AINE, entre los que se encuentra el Diclofenac, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos. El riesgo es mayor en los ancianos. Si se produjera una hemorragia gastrointestinal o una úlcera en pacientes en tratamiento con Diclofenac, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

Al igual que con los demás AINE, se ha de tener precaución cuando se prescriba Diclofenac en pacientes con síntomas indicativos de alteraciones gastrointestinales o con antecedentes de úlcera gástrica o intestinal, hemorragias o perforación. El riesgo de hemorragia gastrointestinal es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINE, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación. En los ancianos aumenta la frecuencia de reacciones adversas de los AINE en especial hemorragias gastrointestinales y perforación, que pueden terminar en muerte. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor efectiva. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (por ejemplo, misoprostol o inhibidores de la bomba de protones, **Dioxaflex Protect** al asociar Omeprazol disminuye en forma significativa este riesgo); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal.

Se debe advertir a los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, y en especial a los ancianos que comuniquen inmediatamente al médico cualquier síntoma abdominal infrecuente (especialmente los de sangrado gastrointestinal) durante el tratamiento y en particular en los estadios iniciales.

IF-2023-27630972-APN-DERM#ANMAT

Se debe recomendar una precaución especial a aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los corticoides sistémicos, anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos, los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico y antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Si se produjera una hemorragia gastrointestinal o una úlcera en pacientes en tratamiento con Diclofenac, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

Los AINE deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, pues podrían exacerbar dicha patología.

Los AINE, incluido el Diclofenac, pueden aumentar el riesgo de fuga anastomótica gastrointestinal. Se recomienda una vigilancia médica estrecha y precaución cuando se utilice Diclofenac después de una intervención quirúrgica gastrointestinal.

Riesgos cardiovasculares o cerebrovasculares

Se debe tener una precaución especial en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca (clasificación I de NYHA), ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE.

Datos procedentes de ensayos clínicos y los datos epidemiológicos indican de forma consistente un incremento en el riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) asociado al uso de Diclofenac, particularmente a dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos a largo plazo.

Los pacientes que presenten insuficiencia cardíaca congestiva (clasificación I de NYHA) y los pacientes con factores de riesgo cardiovascular (por ejemplo, hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes *mellitus*, hábito tabáquico) sólo se deben tratar con Diclofenac tras una cuidadosa consideración y a dosis no mayores a 75 mg diarios de Diclofenac Sódico, en el caso de tratamientos de más de 4 semanas. Dado que los riesgos cardiovasculares de Diclofenac pueden incrementarse con la dosis y la duración del tratamiento, se debe utilizar la dosis diaria eficaz más baja y la duración del tratamiento más corta posible. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuación del tratamiento y la respuesta al mismo, especialmente cuando el tratamiento dura más de 4 semanas.

Los pacientes deben estar atentos ante signos y síntomas de acontecimientos trombóticos arteriales graves (por ejemplo, dolor de pecho, respiración entrecortada, debilidad, dificultad para hablar), que puede suceder sin previo aviso. En tales casos, los pacientes deben saber que tienen que acudir inmediatamente al médico.

Efectos hematológicos

El tratamiento con Diclofenac sólo se recomienda durante un breve período de tiempo. Pero si se administra Diclofenac durante un período más prolongado, es aconsejable, como ocurre con otros AINE, efectuar recuentos hemáticos.

Como otros AINE, Diclofenac puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria. Los pacientes con problemas de hemostasia deben ser cuidadosamente controlados.

Efectos respiratorios (asma pre-existente)

En pacientes con asma, rinitis alérgica estacional, inflamación de la mucosa nasal (pólipos nasales), enfermedad pulmonar obstructiva crónica o infecciones crónicas del tracto respiratorio (especialmente si están unidos a síntomas similares a la rinitis alérgica), son más frecuentes que en otros pacientes las reacciones por AINE como exacerbaciones de asma (también llamado intolerancia a analgésico / asma por analgésicos), edema de Quincke o urticaria. Por tanto, se recomienda precaución especial en estos pacientes (estar preparado para emergencias). Esto también es aplicable a pacientes que son alérgicos a otras sustancias, por ejemplo, con reacciones cutáneas, prurito o urticaria.

Riesgos de reacciones cutáneas graves

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara, menor de un caso cada 10.000 pacientes en asociación con la utilización de AINE. Parece que los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento: la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Debe suspenderse inmediatamente la administración de Diclofenac ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

Riesgos de reacciones hepáticas

IF-2023-27630972-APN-DERM#ANMAT

Los pacientes con insuficiencia hepática que se les ponga en tratamiento con Diclofenac deberán monitorizarse porque podría empeorar su situación.

Los AINE, incluido el Diclofenac, pueden producir una elevación de las enzimas hepáticas. Durante el tratamiento prolongado con Diclofenac debería controlarse la función hepática como medida de precaución. Si las pruebas de función hepática muestran anormalidades que persisten o empeoran, si aparecen signos y síntomas clínicos de desarrollo de enfermedad hepática o si se presentan otros síntomas (por ejemplo, eosinofilia, *rash*) deberá interrumpirse el tratamiento. Puede aparecer una hepatitis sin síntomas prodrómicos. En pacientes con porfiria, Diclofenac puede desencadenar un episodio agudo.

Efectos renales

Debido a que se han comunicado casos de retención de líquidos y edema asociado al tratamiento con AINE, incluido el Diclofenac, se deberá tener especial precaución en los pacientes con función cardiaca o renal alteradas, antecedentes de hipertensión, en personas de edad avanzada, en los pacientes que están siendo tratados concomitantemente con diuréticos o con otros medicamentos que puedan afectar la función renal de forma significativa y en aquellos con depleción sustancial del volumen extracelular por cualquier causa, por ejemplo en la fase pre o postoperatoria de intervenciones quirúrgicas mayores. Por lo tanto, como medida cautelar, se recomienda controlar la función renal cuando se administra Diclofenac en tales casos. El cese del tratamiento suele ir seguido de la recuperación hasta el estado previo al mismo.

Uso en pacientes de edad avanzada

Los ancianos sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINE y concretamente hemorragias y perforaciones gastrointestinales que pueden ser mortales. Además, pueden causar retención de líquidos, pudiendo producir complicaciones cardiovasculares y reducción de la eficacia de los tratamientos antihipertensivos. Asimismo, y teniendo en cuenta las medidas básicas de precaución médica, se requiere especial precaución en pacientes ancianos frágiles o con bajo peso corporal.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de este medicamento en niños y adolescentes menores de 14 años.

Enmascaramiento de infecciones

Al igual que otros AINE, Diclofenac puede enmascarar los signos y síntomas de una infección debido a sus propiedades farmacodinámicas.

Omeprazol

En presencia de cualquier síntoma de alarma (por ejemplo, pérdida de peso involuntaria significativa, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis o melena) y ante la sospecha o presencia de úlcera gástrica, deberá descartarse la posibilidad de un proceso maligno, ya que el tratamiento puede aliviar los síntomas y retrasar el diagnóstico.

No se recomienda la co-administración de atazanavir con inhibidores de la bomba de protones. Si se estima que la combinación de atazanavir con un inhibidor de la bomba de protones es ineludible, se recomienda llevar a cabo una monitorización clínica estrecha (ejemplo carga vírica) junto con un aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg con 100 mg de ritonavir; no se debe exceder la dosis de 20 mg de Omeprazol.

Omeprazol es un inhibidor de CYP2C19. Al iniciar o finalizar el tratamiento con Omeprazol, debe considerarse el potencial de interacciones con medicamentos metabolizados a través de CYP2C19. Se ha observado una interacción entre clopidogrel y Omeprazol. La importancia clínica de esta interacción no está clara. Como precaución, se debería desaconsejar el uso concomitante de Omeprazol y clopidogrel.

El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede llevar a un ligero aumento del riesgo de infecciones gastrointestinales, como las producidas por *Salmonella* y *Campylobacter*, y en pacientes hospitalizados, posiblemente también las producidas por *Clostridium difficile*.

Como todos los medicamentos inhibidores de la secreción gástrica de ácido, el Omeprazol puede disminuir la absorción de la vitamina B12 (cianocobalamina) debido a la hipo- o aclorhidria. Esto debe tenerse en cuenta en el tratamiento a largo plazo de pacientes con depósitos corporales reducidos o factores de riesgo de disminución de la absorción de vitamina B12.

Algunos niños con enfermedades crónicas pueden necesitar tratamiento a largo plazo, aunque éste no se recomienda.

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) en dosis altas y durante tratamientos prolongados (más de un año) pueden aumentar el riesgo de fractura de cadera, muñeca y columna vertebral, sobre todo en pacientes de edad avanzada o en presencia de otros factores de riesgo. Estudios observacionales indican que los

inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar el riesgo global de fractura entre 10-40%. Parte de este aumento puede ser debido a otros factores de riesgo. Los pacientes con riesgo de osteoporosis deben recibir tratamiento según las guías clínicas vigentes y deben tener una ingesta adecuada de vitamina D y calcio.

Se han notificado casos graves de hipomagnesemia en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones (IBP), como Omeprazol durante al menos tres meses y en la mayoría de los casos tratados durante un año. Se pueden presentar síntomas graves de hipomagnesemia como fatiga, tetania, delirio, convulsiones, mareos y arritmia ventricular que aparecen de forma insidiosa y pasan desapercibidos. En la mayoría de los pacientes afectados, la hipomagnesemia mejora cuando se repone el magnesio y se suspende el tratamiento con el IBP. Para pacientes que pueden tener un tratamiento prolongado o que toman IBP con digoxina o medicamento que puedan producir hipomagnesemia (por ejemplo, los diuréticos), se debe valorar la determinación de los niveles de magnesio antes de comenzar el tratamiento con IBP y periódicamente durante el mismo.

Como en todos los tratamientos a largo plazo, especialmente cuando se sobrepasa un periodo de tratamiento de 1 año, se debe mantener a los pacientes bajo vigilancia regular.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)

Los inhibidores de la bomba de protones se asocian a casos muy infrecuentemente de LECS. Si se producen lesiones, especialmente en zonas de la piel expuestas al sol, acompañadas de artralgia, el paciente debe solicitar asistencia médica rápidamente y el profesional sanitario debe considerar la interrupción del tratamiento con Omeprazol. El LECS después del tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones puede aumentar el riesgo de LECS con otros inhibidores de la bomba de protones.

Interferencia con las pruebas de laboratorio

Las concentraciones elevadas de Cromogranina A (CgA) pueden interferir en las exploraciones de los tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con Omeprazol se debe interrumpir durante al menos cinco días antes de la medida de CgA. Si los niveles de CgA y gastrina no vuelven al intervalo de referencia después de la medición inicial, se deben repetir las mediciones 14 días después de la suspensión del tratamiento con el inhibidor de la bomba de protones.

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

Diclofenac

- ***Litio:*** si se usa concomitantemente, Diclofenac puede aumentar la concentración plasmática de litio. Se recomienda el control de los niveles séricos de litio.
- ***Digoxina:*** si se usa concomitantemente, Diclofenac puede aumentar las concentraciones plasmáticas de digoxina. Se recomienda el control de los niveles séricos de digoxina.
- ***Antagonistas del calcio (isradipino, verapamilo):*** hay estudios en los que se ha registrado una disminución en su eficacia terapéutica por acción de Diclofenac.
- ***Fármacos antihipertensivos:*** como otros AINE, el uso de Diclofenac concomitantemente con diuréticos o fármacos antihipertensivos (por ejemplo beta-bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina -IECA-), puede disminuir la acción antihipertensiva de estos fármacos, debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Por tanto, el tratamiento deberá administrarse con precaución y los pacientes, especialmente los de edad avanzada, deberán controlar periódicamente su presión arterial. Los pacientes deberán estar convenientemente hidratados y deberá considerarse el control de la función renal después de instaurar el tratamiento concomitante y de forma periódica después, particularmente en el caso de los diuréticos y de IECA debido al aumento de riesgo de nefrotoxicidad.
- ***Fármacos que pueden causar una hiperpotasemia:*** el tratamiento concomitante con fármacos ahorradores de potasio, ciclosporina, tacrolimus o trimetoprima puede asociarse con un aumento de los niveles de potasio, lo cual hace necesaria la monitorización frecuente.
- ***Otros AINE y corticosteroides:*** la administración concomitante de Diclofenac y otros AINE o corticosteroides puede aumentar la aparición de efectos indeseados gastrointestinales.
- ***Anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios:*** se recomienda precaución dado que la administración concomitante podría aumentar el riesgo de hemorragia. Pese a que las investigaciones clínicas no parecen indicar que el Diclofenac afecte a la acción de los anticoagulantes, existen informes que señalan un mayor riesgo de hemorragia en pacientes con un tratamiento concomitante de Diclofenac y anticoagulantes. Por tanto, se recomienda una cuidadosa vigilancia de estos pacientes.

- **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):** pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal.
- **Antidiabéticos:** los ensayos clínicos han demostrado que Diclofenac puede administrarse junto con antidiabéticos orales sin que influya sobre su efecto clínico. Sin embargo, se han notificado casos aislados de efectos tanto hipoglucémicos como hiperglucémicos con Diclofenac que precisaron modificar la dosis de los antidiabéticos. Por esta razón, se recomienda controlar los niveles de glucosa en sangre como medida de precaución durante el tratamiento concomitante.
- **Metotrexato:** Diclofenac inhibe el *clearance* renal tubular de metotrexato por tanto aumenta los niveles de metotrexato. Se recomienda precaución cuando se administran AINE, incluido el Diclofenac, menos de 24 horas antes o después de un tratamiento con metotrexato, ya que puede elevarse la concentración plasmática de metotrexato y, en consecuencia, aumentar la toxicidad del mismo.
- **Ciclosporina:** Diclofenac al igual que otros AINE puede aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina, debido al efecto sobre las prostaglandinas renales. Por tanto, debe administrarse a dosis menores que las que se utilizarían en pacientes no tratados con ciclosporina.
- **Antibacterianos:** existen informes aislados de convulsiones que pueden haber sido debidas al uso concomitante de quinolonas y AINE. Hay estudios en los que se ha registrado un incremento de la eliminación de la Ceftriaxona por el Diclofenac.
- **Inhibidores de CYP2C9:** se recomienda precaución cuando se prescribe Diclofenac con inhibidores de CYP2C9 (voriconazol), que incrementan significativamente las concentraciones plasmáticas del Diclofenac debido a la inhibición del metabolismo del Diclofenac.
- **fenitoína:** cuando se utiliza concomitantemente fenitoína con Diclofenac, se recomienda una monitorización de los niveles plasmáticos de la fenitoína, ya que se espera un aumento en la exposición de fenitoína.
- **Alcohol:** se puede ver potenciada la toxicidad de los antiinflamatorios no esteroideos.
- **Misoprostol:** se puede ver potenciada la toxicidad con antiinflamatorios no esteroideos.
- **Pentazocina:** hay estudios en los que se ha registrado la aparición de ataques convulsivos de tipo tónico-clónico con antiinflamatorios no esteroideos.
- **Resinas de intercambio iónico (colestiramina, colestipol):** hay estudios en los que se ha registrado una reducción de la eficacia terapéutica del Diclofenac por reducción de su absorción.
- **Inductores de CYP2C9:** se recomienda precaución cuando se prescribe Diclofenac con inductores de CYP2C9 (como rifampicina), que pueden dar lugar a un descenso significativo de la concentración plasmática y exposición a Diclofenac.

Omeprazol

Efectos del Omeprazol sobre la farmacocinética de otros principios activos

- Principios activos con una absorción dependiente del pH

La disminución de la acidez intragástrica durante el tratamiento con Omeprazol puede aumentar o disminuir la absorción de principios activos con una absorción dependiente del pH gástrico.

- **Nelfinavir, atazanavir:** las concentraciones plasmáticas de nelfinavir y atazanavir disminuyen cuando se administran conjuntamente con Omeprazol. La administración concomitante de Omeprazol con nelfinavir está contraindicada. La administración concomitante de Omeprazol (40 mg una vez al día) redujo la exposición media a nelfinavir en casi un 40% y la exposición media del metabolito con actividad farmacológica M8, disminuyó en casi un 75-90%. La interacción puede causar también la inhibición de CYP2C19.

No se recomienda la administración concomitante de Omeprazol y atazanavir. La administración concomitante de Omeprazol (40 mg una vez al día) y atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg a voluntarios sanos redujo en un 75% la exposición a atazanavir. El aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg no compensa el efecto del Omeprazol en la exposición a atazanavir. La administración conjunta de Omeprazol (20 mg una vez al día) y atazanavir 400 mg / ritonavir 100 mg a voluntarios sanos redujo en aproximadamente un 30% la exposición a atazanavir en comparación con atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg una vez al día.

- **Digoxina:** el tratamiento concomitante de Omeprazol (20 mg al día) y digoxina en sujetos sanos aumentó la biodisponibilidad de la digoxina en un 10%. Rara vez se han comunicado casos de toxicidad por digoxina.

No obstante, se recomienda precaución cuando se administre Omeprazol en dosis altas a pacientes ancianos. En estos casos debe reforzarse la monitorización del tratamiento con digoxina.

- Clopidogrel: en un estudio clínico cruzado, se administró clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguidos de 75 mg/día) solo y con Omeprazol (80 mg al mismo tiempo que el clopidogrel) durante 5 días. La exposición al metabolito activo del clopidogrel disminuyó en un 46% (Día 1) y 42% (Día 5) cuando el clopidogrel y el Omeprazol se administraron juntos. La inhibición media de agregación plaquetaria (IAP) disminuyó en un 47% (24 horas) y 30% (Día 5) cuando el clopidogrel y el Omeprazol se administraron juntos. En otro estudio, se demostró que administrar el clopidogrel y el Omeprazol en distintos momentos no impedía su interacción, ya que es probable que esté impulsada por el efecto inhibitorio del Omeprazol sobre CYP2C19. A partir de estudios observacionales y clínicos, se han registrado datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de esta interacción farmacocinética / farmacodinámica en términos de acontecimientos cardiovasculares graves.

- Otros principios activos: la absorción de posaconazol, erlotinib, ketoconazol e itraconazol se reduce de forma significativa, por lo que pueden perder eficacia clínica. Se recomienda evitar la administración concomitante con posaconazol y erlotinib.

- Principios activos metabolizados por CYP2C19

El Omeprazol es un inhibidor moderado de CYP2C19, su principal enzima metabolizadora. Por lo tanto, puede disminuir el metabolismo de principios activos concomitantes también metabolizados por CYP2C19 y aumentar la exposición sistémica a esas sustancias. Algunos ejemplos de este tipo de fármacos son la D-warfarina y otros antagonistas de la vitamina K, el cilostazol, el diazepam y la fenitoína.

- Cilostazol: el Omeprazol, administrado en dosis de 40 mg a sujetos sanos en un estudio de grupos cruzados, aumentó la concentración plasmática máxima (C_{máx}) y el ABC del cilostazol en un 18% y un 26%, respectivamente, y las de uno de sus metabolitos activos en un 29% y un 69%, respectivamente.

- Fenitoína: se recomienda vigilar la concentración plasmática de fenitoína durante las dos primeras semanas después de iniciar el tratamiento con Omeprazol y, si se realiza un ajuste de la dosis de fenitoína, debe realizarse una monitorización y un nuevo ajuste de la dosis al finalizar el tratamiento con Omeprazol.

- Mecanismo desconocido

- Saquinavir: la administración concomitante de Omeprazol y Saquinavir / ritonavir aumentó la concentración plasmática de saquinavir en casi un 70% y se asoció a una buena tolerancia en los pacientes infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

- Tacrolimus: se ha comunicado que la administración concomitante de Omeprazol puede aumentar la concentración sérica de tacrolimus. Se recomienda reforzar la monitorización de las concentraciones de tacrolimus así como de la función renal (*clearance* de creatinina) y ajustar la dosis de tacrolimus en caso necesario.

- Metotrexato: se ha informado del aumento de los niveles de metotrexato en algunos pacientes cuando se administra conjuntamente con inhibidores de la bomba de protones. Se debe considerar una suspensión temporal de Omeprazol durante la administración de dosis altas de metotrexato.

Efectos de otros principios activos sobre la farmacocinética del Omeprazol

- Inhibidores de CYP2C19 y/o CYP3A4

Puesto que el Omeprazol es metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4, los medicamentos que inhiben las enzimas CYP2C19 o CYP3A4 (como la claritromicina y el voriconazol) pueden conducir a un aumento de las concentraciones séricas del Omeprazol al disminuir su metabolismo. El tratamiento concomitante con voriconazol ha tenido como resultado un aumento de la exposición al Omeprazol de más del doble. Como las dosis altas de Omeprazol se toleran bien, generalmente no es necesario un ajuste de dosis. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática grave y si está indicado un tratamiento de larga duración, debe considerarse un ajuste de la dosis.

- Inductores de CYP2C19 y/o CYP3A4

Los principios activos conocidos por inducir a las enzimas CYP2C19 o CYP3A4, o ambas (como la rifampicina y la hierba de San Juan) pueden disminuir las concentraciones séricas de Omeprazol al aumentar el metabolismo del Omeprazol.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

IF-2023-27630972-APN-DERM#ANMAT

Primer y segundo trimestre de la gestación

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente a la gestación y/o el desarrollo del embrión / feto. Datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de abortos espontáneos, malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas (como los AINE) en etapas tempranas de la gestación. Sin embargo, los datos generales en cuanto a abortos espontáneos no son concluyentes. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se incrementó entre el 1% y el 1,5% aproximadamente. Parece que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, se ha observado un aumento de pérdidas pre- y post-implantación y una mayor letalidad embriofetal, cuando se les administra inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. Además, se ha notificado una mayor incidencia de malformaciones, como malformaciones cardiovasculares, en los animales a los que se les ha administrado un inhibidor de las síntesis de prostaglandinas durante el periodo de la organogénesis.

Durante el primer y segundo trimestre de la gestación, Diclofenac no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza Diclofenac una mujer que intenta quedarse embarazada o durante el primer y segundo trimestre de la gestación, la dosis y la duración del tratamiento deben reducirse lo máximo posible.

Tercer trimestre de la gestación

Durante el tercer trimestre de la gestación, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- Toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del conducto arterial e hipertensión pulmonar).
- Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo-hidroamniosis.

Al final del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer a la madre y al neonato a:

- Posible prolongación del tiempo de hemorragia, debido a un efecto de tipo antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas.
- Inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto.

Consecuentemente, Diclofenac, como otros AINE, está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo.

Los resultados de tres estudios epidemiológicos prospectivos (que incluyeron el desenlace del embarazo de más de 1000 mujeres expuestas) no muestran reacciones adversas del Omeprazol sobre el embarazo ni la salud del feto o del recién nacido, por lo que Omeprazol puede ser utilizado durante el embarazo.

Lactancia

Como otros AINE, Diclofenac pasa a la leche materna, en pequeñas cantidades. Por tanto, no deberá administrarse Diclofenac durante la lactancia para evitar efectos indeseados en el lactante.

El Omeprazol se excreta en la leche materna, pero no es probable que afecte al niño cuando se utilizan dosis terapéuticas.

Fertilidad

Como con otros AINE, el uso de Diclofenac puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que estén intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que estén siendo sometidas a un estudio de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

La influencia de Diclofenac y Omeprazol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, los pacientes que experimenten trastornos visuales, mareos, vértigo, somnolencia u otros trastornos del sistema nervioso central, mientras estén en tratamiento con **Dioxaflex Protect** deberán evitar conducir vehículos o manejar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas (de ensayos clínicos y/o notificaciones espontáneas o referencias bibliográficas) se clasifican por órganos y sistemas de MedDRA, por orden de frecuencia, las más frecuentes primero. Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad. Además, cada intervalo de frecuencia utiliza la siguiente convención (CIOMS III) para cada reacción adversa: muy frecuentes (1/10), frecuentes (1/100 a <1/10), poco frecuentes (1/1000 a <1/100), raras

IF-2023-27630972-APN-DERM#ANMAT

(1/10000 a <1/1000), muy raras (<1/10000), frecuencia no conocida (no puede estimarse con los datos disponibles).

Diclofenac

Las reacciones adversas que se observan con más frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden producirse úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, en algunos casos mortales, especialmente en los ancianos. También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, constipación, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Se ha observado menos frecuentemente la aparición de gastritis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raras: trombocitopenia, leucopenia, anemia (inclusive anemia hemolítica y anemia aplásica), agranulocitosis.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: hipersensibilidad anafiláctica y reacciones anafilactoides (inclusive hipotensión y shock).

Muy raras: angioedema (inclusive edema facial).

Trastornos psiquiátricos

Muy raras: desorientación, depresión, insomnio, pesadillas, irritabilidad, trastornos psicóticos.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefalea, mareo.

Raras: somnolencia.

Muy raras: parestesias, alteraciones de la memoria, convulsiones, ansiedad, temblor, meningitis, disgeusia, accidente cerebrovascular.

Trastornos oculares

Muy raras: alteraciones visuales, visión borrosa, diplopía.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: vértigo.

Muy raras: tinnitus, alteración del oído.

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes:* infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, palpitaciones, dolor torácico.

Frecuencia no conocida: Síndrome de Kounis

Trastornos vasculares

Muy raras: hipertensión arterial, vasculitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: asma (inclusive disnea).

Muy raras: neumonitis.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, vómitos, diarreas, dispepsia, dolor abdominal, flatulencia, disminución del apetito.

Raras: gastritis, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, diarrea hemorrágica, melena, úlcera gástrica o intestinal (con o sin sangrado o perforación).

Muy raras: colitis (inclusive colitis hemorrágica y exacerbación de la colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn), constipación, estomatitis, glositis, alteración esofágica, enfermedad diafragmática intestinal, pancreatitis.

Frecuencia no conocida: colitis isquémica.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: aumento de las transaminasas séricas.

Raras: hepatitis con o sin ictericia, alteración hepática.

Frecuencia no conocida: hepatitis fulminante, necrosis hepática, insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: erupción.

Raras: urticaria.

Muy raras: dermatitis ampollasas incluyendo el Síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell), eczema, eritema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, alopecia, reacción de fotosensibilidad, púrpura, púrpura de Henoch-Schönbein, prurito.

Trastornos renales y urinarios

IF-2023-27630972-APN-DERM#ANMAT

Muy raras: lesión renal aguda (fallo renal agudo), hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico, nefritis túbulo-intersticial, necrosis papilar renal.

Trastornos generales

Raras: edema.

* La frecuencia refleja los datos de tratamientos prolongados a altas dosis (150 mg/día).

Datos procedentes de ensayos clínicos y los datos epidemiológicos indican de forma consistente un incremento en el riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) asociado al uso de Diclofenac, particularmente a dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos a largo plazo.

Omeprazol

Las reacciones adversas más frecuentes (1-10% de los pacientes) son cefalea, dolor abdominal, constipación, diarrea, flatulencia y náuseas/vómitos.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: leucopenia, trombocitopenia.

Muy raras: agranulocitosis, pancitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, fiebre, angioedema y *shock*.

Trastornos del metabolismo y la nutrición

Raras: hiponatremia.

Frecuencia no conocida: hipomagnesemia, hipomagnesemia grave que puede resultar en hipocalcemia, hipomagnesemia asociada con hipopotasemia.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: insomnio.

Raras: agitación, confusión, depresión.

Muy raras: agresividad, alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefalea.

Poco frecuentes: mareos, parestesia, somnolencia.

Raras: alteración del gusto.

Trastornos oculares

Raras: visión borrosa.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: vértigo.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: broncoespasmo.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: dolor abdominal, constipación, diarrea, flatulencia, náuseas / vómitos, pólipos de las glándulas fúndicas (benignos).

Raras: sequedad de boca, estomatitis, candidiasis gastrointestinal, colitis microscópica.

Trastornos hepato biliares

Poco frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas.

Raras: hepatitis con o sin ictericia.

Muy raras: insuficiencia hepática, encefalopatía en pacientes con enfermedad hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: dermatitis, prurito, exantema, urticaria.

Raras: alopecia, fotosensibilidad.

Muy raras: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.

Frecuencia no conocida: *lupus* eritematoso cutáneo subagudo.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: fractura de cadera, muñeca y columna vertebral.

Raras: artralgias, mialgia.

Muy raras: debilidad muscular.

Trastornos renales y urinarios

Raras: nefritis intersticial.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy raras: ginecomastia.

Trastornos generales

Poco frecuentes: malestar general, edema periférico.

Raras: aumento de la sudoración.

SOBREDOSIFICACIÓN

Diclofenac

Síntomas

No se conoce un cuadro típico resultado de una sobredosis con Diclofenac.

En caso de sobredosificación, se pueden observar los síntomas siguientes: vómitos, hemorragia gastrointestinal, diarrea, mareos, *tinnitus* o convulsiones. En el caso de sobredosis significativa es posible que se produzca fallo renal agudo y daño hepático.

Tratamiento

Las medidas terapéuticas a tomar en caso de sobredosis aguda con AINE, incluido el Diclofenac, consisten en medidas de apoyo y tratamiento sintomático. Estas medidas se deben aplicar en el caso de complicaciones como hipotensión, fallo renal, convulsiones, trastorno gastrointestinal y depresión respiratoria.

Las medidas especiales como diuresis forzada, diálisis o hemoperfusión son probablemente poco útiles para eliminar los AINE, incluido el Diclofenac, debido a su elevada tasa de fijación proteica y a su extenso metabolismo.

Tras la ingestión de una sobredosis potencialmente tóxica, se deberá considerar la administración de carbón activado y la descontaminación gástrica (por ejemplo, vómitos, lavado gástrico) tras la ingestión de una sobredosis que ponga en peligro la vida del paciente.

Omeprazol

Existe información limitada sobre los efectos de la sobredosis con Omeprazol en humanos. En la bibliografía se han descrito dosis de hasta 560 mg y se han recibido ocasionalmente notificaciones de dosis únicas orales de hasta 2400 mg de Omeprazol (120 veces la dosis clínica habitualmente recomendada). Se han notificado náuseas, vómitos, mareo, dolor abdominal, diarrea y cefaleas. Se han producido también casos aislados de apatía, depresión y confusión.

Los síntomas descritos en relación a la sobredosis con Omeprazol han sido transitorios, y no se han notificado resultados graves. La tasa de eliminación no se modificó (cinética de primer orden) con dosis crecientes. El tratamiento, en caso de ser preciso, es sintomático.

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

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

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 10, 14, 20, 28, 30 y 40 Cápsulas oblongas, color rojo (tapa) y amarillo (cuerpo).

IF-2023-27630972-APN-DERM#ANMAT

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.

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

Para información adicional del producto comunicarse con el Servicio de Orientación Integral Bagó al 0800-666-2454 / infoproducto@bago.com.ar.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 55.784.
Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.



LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA). La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.



HRYCIUK Nadina
CUIL 27205366208



ECHEVERRIA Paula Fernanda
CUIL 27177154259 IF-2023-27630972-APN-DERM#ANMAT