

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZORVOLEX CÁPSULAS 35 mg

COMPOSICIÓN

Cada cápsula de ZORVOLEX contiene:

Diclofenaco (como partículas submicrón) 35,0 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina PH101, croscarmelosa de sodio, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, gelatina, dióxido de titanio, colorante azul FD&C N° 1, colorante azul FD&C N° 2, óxido de hierro amarillo, povidona, goma laca (Shellac), propilenglicol, c.s.

FARMACOLOGÍA

MECANISMO DE ACCIÓN

Diclofenaco tiene propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas.

El mecanismo de acción de ZORVOLEX, al igual que el de otros AINEs, no se comprende completamente pero incluye inhibición de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2).

El diclofenaco es un potente inhibidor de la síntesis de prostaglandinas *in vitro*. Las concentraciones de diclofenaco alcanzadas durante la terapia han producido efectos *in vivo*. Las prostaglandinas sensibilizan los nervios aferentes y potencian la acción de la bradiquinina en la inducción del dolor en modelos animales. Las prostaglandinas son mediadores de la inflamación. Debido a que el diclofenaco es un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, su modo de acción puede deberse a una disminución de las prostaglandinas en los tejidos periféricos.

FARMACOCINÉTICA

La biodisponibilidad relativa de ZORVOLEX partículas submicrón 35 mg cápsulas se comparó con la de los comprimidos de 50 mg de diclofenaco potásico de liberación inmediata (IR) en 39 sujetos sanos en ayunas y después de comer en un estudio cruzado con dosis única.

ZORVOLEX 35 mg cápsulas no da como resultado una exposición sistémica equivalente a la de los comprimidos de 50 mg de diclofenaco potásico IR.

Cuando se toma en ayunas, una dosis un 20% menor de diclofenaco ácido partículas submicrón de ZORVOLEX cápsulas da como resultado una exposición sistémica (AUC_{inf}) media un 23% menor y una concentración máxima ($C_{máx}$) media un 26% menor en comparación con los comprimidos de diclofenaco potásico IR. El tiempo hasta lograr la concentración máxima ($T_{máx}$) fue similar para ZORVOLEX y los comprimidos de diclofenaco potásico IR y fue de aproximadamente 1 hora para ambos.

Cuando se tomó tras la ingesta de alimentos, una dosis un 20% menor de diclofenaco ácido partículas submicrón de ZORVOLEX cápsulas dio como resultado una exposición sistémica (AUC_{inf}) media un 23% menor y una concentración máxima ($C_{máx}$) media un 48% menor en comparación con los comprimidos de diclofenaco potásico IR. El $T_{máx}$ para ZORVOLEX se retrasó aproximadamente 1 hora en comparación con los comprimidos de

diclofenaco potásico IR (3,32 horas vs. 2,33 horas, respectivamente).

Cuando se tomó tras la ingesta de alimentos, ZORVOLEX cápsulas dio como resultado una exposición sistémica (AUC_{inf}) media un 11% menor y una $C_{máx}$ media un 60% menor en comparación con la toma en ayunas, mientras que los comprimidos de diclofenaco potásico IR en ayunas dieron como resultado una exposición sistémica (AUC_{inf}) media un 8% - 10% menor y una $C_{máx}$ media un 28% - 43% menor en comparación con la toma en ayunas, sobre la base de los resultados de dos estudios individuales sobre el efecto de los alimentos. El $T_{máx}$ para ZORVOLEX se retrasó aproximadamente 2,32 horas con la ingesta de alimentos en comparación con la toma en ayunas (3,32 horas vs. 1,00 hora, respectivamente), mientras que el $T_{máx}$ para los comprimidos de diclofenaco potásico IR se retrasó aproximadamente 1,00 - 1,33 horas con la ingesta de alimentos en comparación con la toma en ayunas (1,70 vs. 0,74 horas y 2,33 vs. 1,00 hora, respectivamente, en dos estudios).

No hubo diferencias en la vida media de eliminación entre ZORVOLEX y los comprimidos de diclofenaco potásico IR en ayunas o tras la ingesta de alimentos.

ABSORCIÓN

La absorción del diclofenaco es del 100% tras la administración oral en comparación con la administración intravenosa (I.V.) a juzgar por la recuperación en orina. Sin embargo, debido al metabolismo de primer paso, sólo alrededor del 50% de la dosis absorbida está disponible a nivel sistémico. Tras la administración oral repetida, no se produjo acumulación de diclofenaco en plasma.

La administración de ZORVOLEX cápsulas 18 mg y 35 mg estuvo asociada con una farmacocinética proporcional a la dosis.

Tomar ZORVOLEX con alimentos produce una reducción significativa de la tasa pero no del nivel global de absorción sistémica del diclofenaco ácido partículas submicrón en comparación con tomar ZORVOLEX con el estómago vacío. ZORVOLEX cápsulas da lugar a una $C_{máx}$ un 60% menor, un AUC_{inf} un 11% menor y un retraso de 2,32 horas en el $T_{máx}$ (1,0 hora en ayunas versus 3,32 horas con los alimentos) tras la ingesta de alimentos en comparación con la toma en ayunas. No se ha evaluado en estudios clínicos la efectividad de ZORVOLEX cuando se toma con los alimentos. La reducción de la $C_{máx}$ puede estar asociada con una reducción de la efectividad. Tomar ZORVOLEX con alimentos puede producir una reducción en la efectividad en comparación con tomar ZORVOLEX con el estómago vacío.

DISTRIBUCIÓN

El volumen de distribución aparente (V/F) del diclofenaco potásico es 1,3 l/kg. El diclofenaco ácido se une en más del 99% a las proteínas séricas humanas, principalmente a la albúmina. La unión a proteínas séricas es constante en el rango de concentración (0,15-105 mg/ml) alcanzado con las dosis recomendadas.

El diclofenaco ácido se difunde dentro y fuera del líquido sinovial. La difusión hacia la articulación se produce cuando los niveles plasmáticos son superiores a los observados en el líquido sinovial, después de lo cual el proceso se invierte y los niveles en el líquido sinovial son superiores a los niveles plasmáticos. Se desconoce si la difusión hacia la

articulación tiene un papel en la efectividad del diclofenaco.

ELIMINACIÓN

El diclofenaco ácido se elimina a través del metabolismo y la posterior excreción urinaria y biliar del glucurónido y los sulfatos conjugados de los metabolitos. La vida media terminal del diclofenaco ácido sin cambios es de aproximadamente 2 horas.

METABOLISMO

Se identificaron cinco metabolitos de diclofenaco ácido en plasma y orina humanos. Los metabolitos incluyen 4'-hidroxi-, 5-hidroxi-, 3'-hidroxi-, 4',5-dihidroxi- y 3'-hidroxi-4'-metoxi diclofenaco. El metabolito principal del diclofenaco, 4'-hidroxi-diclofenaco, tiene actividad farmacológica muy débil. La formación de 4'-hidroxi-diclofenaco está mediada principalmente por la CYP2C9. Tanto el diclofenaco como sus metabolitos oxidativos experimentan glucuronidación o sulfatación seguida de excreción biliar. La acilglucuronidación mediada por la UGT2B7 y la oxidación mediada por la CYP2C8 también pueden tener un papel en el metabolismo del diclofenaco. La CYP3A4 es responsable de la formación de metabolitos menores, 5-hidroxi y 3'-hidroxi-diclofenaco. En pacientes con disfunción renal, las concentraciones máximas de los metabolitos 4'-hidroxi y 5 hidroxi-diclofenaco fueron aproximadamente del 50% y del 4% del compuesto madre tras la administración de una sola dosis oral en comparación con el 27% y el 1% en sujetos sanos normales.

EXCRECIÓN

El diclofenaco se elimina a través del metabolismo y la posterior excreción urinaria y biliar del glucurónido y los sulfatos conjugados de los metabolitos. Prácticamente no se elimina diclofenaco libre sin cambios en la orina. Aproximadamente, el 65% de la dosis se excreta en la orina, y aproximadamente el 35% en la bilis, como conjugados de diclofenaco sin cambios, más los metabolitos. Dado que la eliminación renal no es una vía de eliminación importante del diclofenaco sin cambios, no es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La vida media terminal del diclofenaco sin cambios es de aproximadamente 2 horas.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pediátrica: No se ha investigado la farmacocinética de ZORVOLEX en niños.

Raza: No se han identificado diferencias farmacocinéticas en función de la raza/etnia.

Disfunción hepática: No se realizaron estudios farmacocinéticos específicos del diclofenaco en pacientes con disfunción hepática. El metabolismo hepático representa casi el 100% de la eliminación del diclofenaco. Por lo tanto, en pacientes con disfunción hepática, comenzar con la dosis mínima y si no se logra eficacia, considerar el uso de otro producto.

Disfunción renal: Se ha investigado la farmacocinética del diclofenaco en sujetos con

insuficiencia renal. No se detectaron diferencias en la farmacocinética del diclofenaco en estudios de pacientes con disfunción renal. En pacientes con disfunción renal (depuración de inulina 60-90, 30-60 y menos de 30 ml/min; N=6 en cada grupo), los valores del AUC y la tasa de eliminación fueron comparables a los observados en sujetos sanos.

Estudios de Interacción con Medicamentos

Aspirina: Cuando los AINEs se administraron con aspirina, la unión a proteínas de los AINEs se redujo, aunque la eliminación del AINE libre no se alteró. No se conoce el significado clínico de esta interacción.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

Carcinogénesis: Los estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratas tratadas con diclofenaco sódico en dosis de hasta 2 mg/kg/día (aproximadamente 0,2 veces la dosis máxima recomendada en humanos [DMRH] de ZORVOLEX sobre la base de una comparación de las áreas de superficie corporal) no han revelado un aumento significativo en la incidencia de tumores. Un estudio de carcinogenicidad de 2 años realizado en ratones que utilizó diclofenaco sódico en dosis de hasta 0,3 mg/kg/día (aproximadamente 0,014 veces la DMRH sobre la base de la comparación de las áreas de superficie corporal) en machos y 1 mg/kg/día (aproximadamente 0,04 veces la DMRH sobre la base de la comparación de áreas de superficie corporal) en hembras no reveló potencial oncogénico.

Mutagénesis: El diclofenaco sódico no mostró actividad mutagénica en ensayos de mutación puntual in vitro en mamíferos (linfoma de ratón) y sistemas de pruebas microbiológicas (levadura, Ames) y no fue mutagénico en varias pruebas en mamíferos in vitro e in vivo, que incluyeron estudios de letalidad dominante y estudios cromosómicos del epitelio germinal masculino en hamsters chinos.

Deterioro de la fertilidad: La administración de diclofenaco sódico a ratas macho y hembra en dosis de 4 mg/kg/día (0,4 veces la DMRH sobre la base de la comparación de las áreas de superficie corporal) no afectó la fertilidad.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Dolor agudo

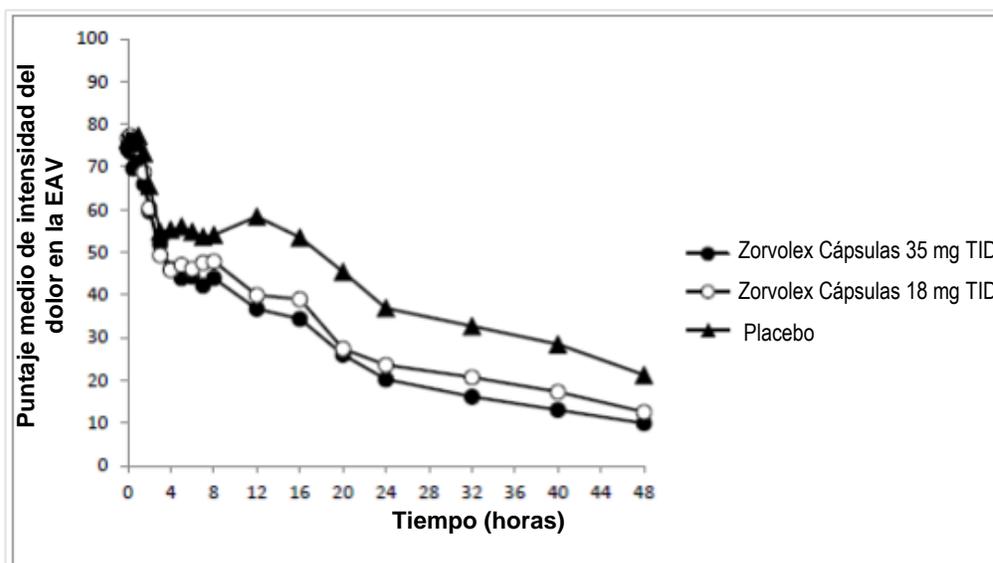
La eficacia de ZORVOLEX en el tratamiento del dolor agudo se demostró en un solo estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos que comparó ZORVOLEX 18 mg y 35 mg tomado tres veces al día, placebo, y celecoxib en pacientes con dolor después de una bunionectomía. El estudio incorporó 428 pacientes con una media de edad de 40 años (rango 18 a 65 años) y una valoración mínima de intensidad del dolor de por lo menos 40 mm en una escala analógica visual (EAV) de 100 mm durante el período de 9 horas posterior a la discontinuación del bloqueo anestésico tras la bunionectomía. Se aleatorizó a los pacientes equitativamente entre los grupos de tratamiento.

La media y el rango (entre paréntesis) de intensidad del dolor en la EAV al inicio fueron 74

mm (44 a 100 mm), 77 mm (41 a 100 mm) y 76 mm (40 a 100 mm) para los grupos de ZORVOLEX 35 mg, ZORVOLEX 18 mg y placebo, respectivamente. Se permitía un comprimido de hidrocodona/paracetamol 10 mg/325 mg cada 4 a 6 horas como medicación de rescate. Alrededor del 82% de los pacientes del grupo de ZORVOLEX 35 mg, el 85% de los pacientes del grupo de ZORVOLEX 18 mg y el 97% de los pacientes del grupo placebo tomaron medicación de rescate para el manejo del dolor durante el estudio.

En la Figura 1 se describe la intensidad promedio del dolor en el tiempo para los grupos de tratamiento. Tanto ZORVOLEX 18 mg como 35 mg demostraron eficacia en la reducción de la intensidad del dolor en comparación con placebo, determinada por la suma de la diferencia en la intensidad del dolor durante el período de 0 a 48 horas después de la primera dosis.

Figura 1 Intensidad de dolor promedio durante 48 horas para los grupos de ZORVOLEX 18 mg, ZORVOLEX 35 mg y Placebo



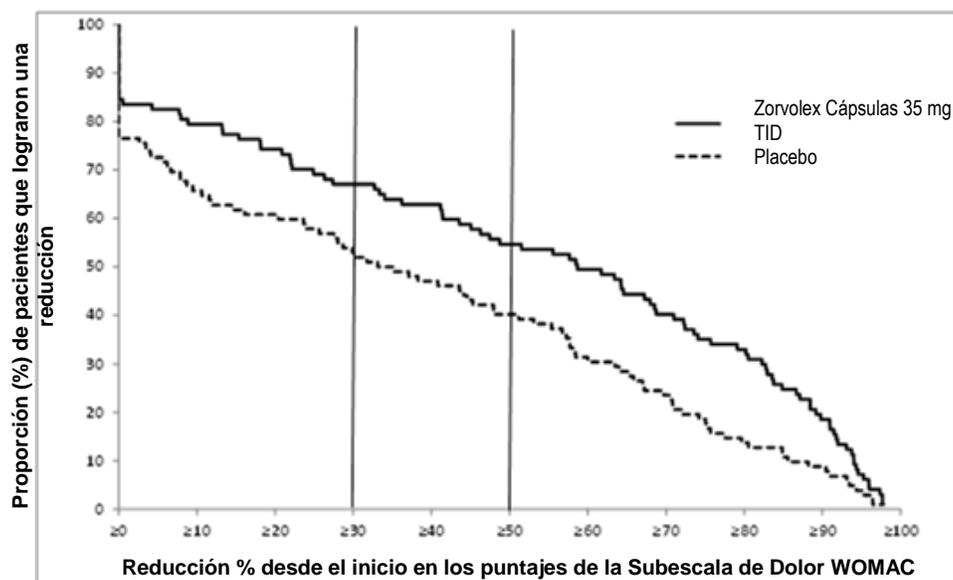
Dolor por artrosis

La eficacia de ZORVOLEX en el tratamiento del dolor por artrosis se demostró en un solo estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos que comparó ZORVOLEX 35 mg tomado dos o tres veces al día y placebo en pacientes con artrosis de rodilla o de cadera. El estudio incorporó 305 pacientes con una media de edad de 62 años (rango 41 a 90 años). El dolor por artrosis se midió usando la Subescala de Dolor del Índice de artrosis de la Western Ontario and McMaster University (Subescala de dolor WOMAC). El puntaje basal medio en la Subescala de dolor WOMAC entre los grupos de tratamiento fue de 75 mm utilizando una escala analógica visual de 0 a 100 mm.

El parámetro de eficacia primario fue el cambio desde el inicio a las 12 semanas en la

Subescala de dolor WOMAC. ZORVOLEX 35 mg tres veces al día redujo el dolor por artrosis en comparación con placebo, determinado por el puntaje obtenido en la Subescala de dolor WOMAC. La distribución (%) de los pacientes que lograron varias reducciones porcentuales en la intensidad del dolor a la semana 12 se presentan en la Figura 2.

Figura 2 Distribución (%) de pacientes que lograron varias reducciones porcentuales en la intensidad del dolor a la semana 12



INDICACIONES CLÍNICAS

ZORVOLEX está indicado para el tratamiento del dolor agudo leve a moderado y el dolor osteoartrítico.

CONTRAINDICACIONES

- Antecedentes de hipersensibilidad al principio activo y/o a algunos de los componentes de la formulación.
- Debido a la potencial hipersensibilidad cruzada con otros AINEs, no debe administrarse a pacientes que han sufrido úlcera gastroduodenal, hemorragia o perforación gástrica activa, síntomas de asma, rinitis, urticaria, pólipos nasales, angioedema, broncoespasmo y otros síntomas o reacciones alérgicas o anafilactoideas asociadas a ácido acetilsalicílico u otro AINE. En raros casos se han presentado reacciones anafilácticas fatales y asmáticas severas.

- No debe usarse AINEs, con excepción del ácido acetilsalicílico, en pacientes en una situación de cirugía de by-pass coronario.
- No administrar a partir del sexto mes de embarazo.

PRECAUCIONES – ADVERTENCIAS

- Efectuar seguimiento de los pacientes en tratamiento crónico con AINEs por signos y síntomas de ulceración o sangramiento del tracto gastrointestinal.
- Efectuar monitoreo de transaminasas y enzimas hepáticas en pacientes en tratamiento con AINEs, especialmente en aquellos tratados con nimesulida, sulindaco, diclofenaco y naproxeno.
- Si los valores anormales de las pruebas hepáticas persisten o empeoran, si se presentan signos y/o síntomas clínicos compatibles con enfermedad hepática o si aparecen manifestaciones sistémicas (por ej. eosinofilia, erupción cutánea, dolor abdominal, diarrea, orina oscura, etc.), interrumpir de inmediato la administración de ZORVOLEX.
- Informar a los pacientes acerca de los signos y síntomas de advertencia de hepatotoxicidad (por ej., náuseas, fatiga, letargo, diarrea, prurito, ictericia, sensibilidad en el cuadrante superior derecho y síntomas "pseudogripales") y la acción apropiada que deberán tomar los pacientes si estos signos y síntomas aparecen.
- Para minimizar el riesgo potencial de un evento adverso relacionado con el hígado en pacientes tratados con ZORVOLEX, usar la dosis mínima efectiva por el menor tiempo posible. Se debe tener precaución cuando se indica ZORVOLEX con fármacos concomitantes conocidos por ser potencialmente hepatotóxicos (por ej., paracetamol, ciertos antibióticos y antiepilépticos).
- Usar con precaución en pacientes con compromiso de la función cardiaca, hipertensión, terapia diurética crónica y otras condiciones que predisponen a retención de fluidos además del edema periférico.
- Controlar la presión arterial (PA) durante el inicio y a lo largo del tratamiento con AINEs.
- Se puede producir insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial con hematuria, síndrome nefrótico, proteinuria, hiperkalemia, hiponatremia, necrosis papilar renal y otros cambios medulares renales.
- Pacientes con falla renal preexistente están con mayor riesgo de sufrir insuficiencia renal aguda.
- Una descompensación renal se puede precipitar en pacientes en tratamiento con AINEs, debido a una reducción dosis dependiente en la formación de prostaglandinas afectando principalmente a ancianos, lactantes, prematuros, pacientes con falla renal, cardiaca o disfunción hepática; glomerulonefritis crónica, deshidratación, diabetes mellitus, septicemia, pielonefritis y depleción de volumen extracelular en aquellos que están tomando inhibidores de la ECA, y/o diuréticos.
- Evite el uso de ZORVOLEX en pacientes con enfermedad renal avanzada, a menos que se espere que los beneficios superen el riesgo de empeoramiento de la función

renal. Si ZORVOLEX se utiliza en pacientes con enfermedad renal avanzada, monitorear a los pacientes para detectar signos de empeoramiento de la función renal.

- Síntomas de toxicidad gastrointestinal (GI) severa tales como inflamación, sangramiento ulceración y perforación del intestino grueso y delgado que pueden ser fatales pueden ocurrir en cualquier momento con o sin síntomas previos, en pacientes en terapia crónica con AINEs, por lo que se debe estar alerta frente a la presencia de síntomas de ulceración o sangrado.
- Los pacientes con antecedentes de úlcera péptica y/o hemorragia gastrointestinal que usan AINEs tienen mayor riesgo de desarrollar una hemorragia GI que los pacientes con ninguno de estos factores de riesgo.

Otros factores que aumentan el riesgo de hemorragia GI en los pacientes tratados con AINEs incluyen mayor duración del tratamiento con AINEs, uso concomitante de corticoides orales, ácido acetilsalicílico anticoagulantes, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), tabaquismo, consumo de bebidas alcohólicas, edad avanzada y mal estado de salud general.

- Se han producido reacciones anafilactoideas en pacientes asmáticos, sin exposición previa a AINEs, pero que han experimentado previamente rinitis con o sin pólipos nasales o que exhiben broncoespasmo potencialmente fatal después de tomar Ácido Acetilsalicílico u otro AINE.
- Debido al riesgo de que se produzcan eventos cardiovasculares severos con el uso de AINEs, a excepción del ácido acetilsalicílico, debe evaluarse cuidadosamente la condición del paciente antes de prescribir estos medicamentos.
- Los AINEs causan un incremento en el riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares (CV) serios, incluyendo infarto al miocardio y accidente cerebrovascular que puede ser fatal. El riesgo puede ocurrir tempranamente en el tratamiento y puede incrementarse con la duración de uso.
- Evite el uso de ZORVOLEX en pacientes con un reciente infarto al miocardio, a menos que los beneficios superen el riesgo de eventos trombóticos CV recurrentes. Si se usa ZORVOLEX en pacientes con un reciente infarto al miocardio, monitorear a los pacientes para detectar signos de isquemia cardíaca.
- En algunos pacientes tratados con AINEs se ha observado retención de líquidos y edema. El uso de diclofenaco puede anular los efectos CV de varios agentes terapéuticos usados para tratar estas afecciones médicas (por ejemplo, diuréticos, inhibidores de la ECA o bloqueadores de los receptores de la angiotensina).
- Evite el uso de ZORVOLEX en pacientes con insuficiencia cardíaca grave, a menos que los beneficios superen el riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. Si ZORVOLEX se utiliza en pacientes con insuficiencia cardíaca grave, monitorear a los pacientes para detectar signos de empeoramiento.
- No puede esperarse que ZORVOLEX sea un sustituto de los corticoides o que trate la insuficiencia de corticoide. La interrupción abrupta de corticoides puede producir exacerbación de enfermedades sensibles a los corticoides. Los pacientes en tratamiento prolongado con corticoides deberán disminuir su administración en forma gradual si se toma la decisión de interrumpir el uso de corticoides.

- Los AINEs, incluido ZORVOLEX, pueden causar reacciones adversas cutáneas serias como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), que pueden ser fatales. Estos eventos serios pueden ocurrir sin advertencia. Se deberá informar a los pacientes acerca de los signos y síntomas de manifestaciones cutáneas serias, y discontinuar ZORVOLEX ante la primera aparición de erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Uso en ancianos

Los pacientes ancianos, en comparación con los pacientes más jóvenes, tienen mayor riesgo de reacciones adversas cardiovasculares, gastrointestinales y/o renales graves asociadas con AINEs. Si el beneficio anticipado para el paciente anciano supera los riesgos potenciales, comience con la dosis más baja en el rango de dosificación y monitoree a los pacientes para detectar efectos adversos.

Se sabe que el diclofenaco se excreta sustancialmente por vía renal y el riesgo de reacciones adversas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con disfunción renal. Debido a que los pacientes ancianos tienen más probabilidad de tener disminución de la función renal, se deberá tener cuidado en la selección de la dosis, puede ser útil hacer controles de la función renal.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.

Aspirina

- Estudios clínicos controlados mostraron que el uso concomitante de AINEs y dosis analgésicas de aspirina no producen ningún efecto terapéutico mayor que el uso de AINEs solos. En un estudio clínico, el uso concomitante de un AINE y aspirina se asoció con un aumento significativo en la incidencia de reacciones adversas gastrointestinales en comparación con el uso del AINE solo.
- El uso concomitante de ZORVOLEX y dosis analgésicas de aspirina generalmente no se recomienda, debido al mayor riesgo de hemorragia.
- ZORVOLEX no es un sustituto de la aspirina en dosis bajas para la protección cardiovascular.

Medicamentos que interfieren con hemostasis

- Los efectos de los anticoagulantes, como la warfarina, y los AINEs sobre la hemorragia, son sinérgicos, de modo que los usuarios de ambos fármacos juntos tienen mayor riesgo de hemorragia seria que con el uso de cualquiera de los fármacos por separado.
- La liberación de serotonina por plaquetas tiene un papel importante en la hemostasia. Los estudios epidemiológicos de cohorte, y de casos y controles, mostraron que el uso concomitante de fármacos que interfieren con la recaptación de serotonina y un AINE puede potenciar el riesgo de hemorragia más que un AINE solo. Monitorear a los pacientes que usan de forma concomitante ZORVOLEX con anticoagulantes (ej, warfarina), agentes antiplaquetarios (ej, aspirina), inhibidores

selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), para detectar signos de hemorragia.

Inhibidores de la ECA, Bloqueadores de los receptores de angiotensina y Bloqueadores beta

- Los AINEs pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) o betabloqueantes (incluido el propranolol).
- En los pacientes ancianos, con insuficiencia de volumen (incluidos los que reciben tratamiento con diuréticos) o con insuficiencia renal, la coadministración de un AINE con inhibidores de la ECA o BRA puede causar deterioro de la función renal, incluida una posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos suelen ser reversibles.
- Durante el uso concomitante de ZORVOLEX e inhibidores de la ECA, BRA o bloqueadores beta, hay que monitorear la presión arterial para asegurar que se obtiene la presión arterial deseada y en pacientes ancianos, con insuficiencia de volumen o con función renal deteriorada, monitorear los signos de empeoramiento de la función renal.
- Cuando estos fármacos se administran concomitantemente, los pacientes deben estar adecuadamente hidratados. Evaluar la función renal al comienzo del tratamiento concomitante y periódicamente después.

Diuréticos

- Los AINEs pueden reducir el efecto natriurético de diuréticos del asa (ej., furosemida) y diuréticos tiazídicos en algunos pacientes. Esta respuesta se atribuyó a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales. Durante el tratamiento concomitante con ZORVOLEX y estos diuréticos, se deberá observar rigurosamente a los pacientes para detectar signos de insuficiencia renal, así como también para garantizar la eficacia, incluyendo efectos antihipertensivos.

Digoxina:

- El uso concomitante de diclofenaco con digoxina aumenta la concentración sérica y prolonga la vida media de la digoxina. Durante su uso concomitante, monitorear los niveles séricos de digoxina.

Litio

- Los AINEs han producido elevación de los niveles plasmáticos de litio y reducción de la depuración renal de litio. La concentración mínima media de litio aumentó un 15% y la depuración renal disminuyó aproximadamente un 20%. Estos efectos se atribuyeron a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales por parte de los AINEs. Por lo tanto, cuando los AINEs y el litio se administran simultáneamente, se deberá observar a los pacientes rigurosamente para detectar signos de toxicidad por litio.

Metotrexato

- El uso concomitante de los AINEs y metotrexato puede aumentar el riesgo de toxicidad del metotrexato (ej., neutropenia, trombocitopenia, disfunción renal). Durante el uso concomitante de ZORVOLEX y metotrexato, se deberá monitorear a los pacientes por toxicidad al metotrexato.

Ciclosporina

- El uso concomitante de Zorvolex con AINEs puede aumentar la nefrotoxicidad por ciclosporina. Durante el uso concomitante, se deberá monitorear a los pacientes para detectar signos de empeoramiento de la función renal.

AINEs y Salicilatos:

- El uso concomitante de diclofenaco con otros AINEs o salicilatos (ej., diflunisal, salsalato) aumenta el riesgo de toxicidad GI, con poco o ningún aumento en la eficacia.
- El uso concomitante de diclofenaco con otros AINEs o salicilatos no es recomendado.

Pemetrexed

- El uso concomitante de ZORVOLEX y pemetrexed puede aumentar el riesgo de mielosupresión asociada a pemetrexed, toxicidad renal y gastrointestinal. Durante el uso concomitante de ZORVOLEX y pemetrexed, en pacientes con insuficiencia renal cuya depuración de creatinina oscila entre 45 y 79 mL/min, monitorear la mielosupresión, toxicidad renal y GI.
- Los AINEs con semividas de eliminación cortas (ej., diclofenaco, indometacina) deben evitarse durante un período de dos días antes, el día, y dos días siguientes a la administración de pemetrexed.
- En ausencia de datos sobre la posible interacción entre pemetrexed y AINEs con semividas más largas (ej., meloxicam, nabumetona), los pacientes que toman estos AINEs deben interrumpir la dosificación durante al menos cinco días antes, el día, y dos días después de la administración de pemetrexed. .

Inhibidores o sustratos del Citocromo P450 2C9 – Otras consideraciones

- El diclofenaco es metabolizado por las enzimas del citocromo P450 y predominantemente por el CYP2C9. La administración simultánea de diclofenaco con inhibidores de CYP2C9 (ej., voriconazol) puede aumentar la exposición y toxicidad del diclofenaco mientras que la coadministración con inductores de CYP2C9 (ej., rifampicina) puede comprometer la eficacia del diclofenaco. Puede ser necesario un ajuste de la dosis cuando se administra diclofenaco con inhibidores o inductores de CYP2C9.

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ZORVOLEX en niños.

INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES

Se deberá comunicar a los pacientes, familiares o sus cuidadores la siguiente información antes de iniciar el tratamiento con ZORVOLEX y periódicamente durante el tratamiento en curso.

Evento trombótico cardiovascular

Recomendar a los pacientes que estén atentos a síntomas de eventos trombóticos cardiovasculares, incluyendo dolor de pecho, falta de aire, debilidad o dificultad para hablar. Reportar cualquiera de los anteriores síntomas a su médico inmediatamente

Hemorragia, ulceración y perforación gastrointestinal

Recomendar a los pacientes que reporten síntomas de úlceras y hemorragia, incluyendo dolor epigástrico, dispepsia, melena y hematemesis a su médico. En el contexto de uso concomitante de dosis bajas de ácido acetilsalicílico para la profilaxis cardíaca, informar a los pacientes de mayor riesgo de los signos y síntomas de hemorragia gastrointestinal.

Hepatotoxicidad

Informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de advertencia de hepatotoxicidad (por ej., náuseas, fatiga, letargo, prurito, diarrea, ictericia, sensibilidad en el cuadrante superior derecho y síntomas “pseudogripales”). En caso de que ocurran, indicar a los pacientes que interrumpan el tratamiento con ZORVOLEX y consulten al médico de inmediato.

Insuficiencia cardíaca y edema

Recomendar a los pacientes que informen de inmediato al médico síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, incluyendo dificultad para respirar, aumento de peso inexplicable o edema durante el tratamiento con ZORVOLEX.

Reacciones anafilácticas

Informar a los pacientes acerca de los signos de una reacción anafiláctica (por ej., dificultad para respirar, hinchazón de rostro o garganta). Indicar a los pacientes que busquen atención de emergencia de inmediato si se presentan estos signos.

Reacciones cutáneas serias

Recomendar a los pacientes que interrumpan de inmediato la medicación si desarrollan algún tipo de erupción y se comuniquen con su médico lo antes posible.

Fertilidad

Aconsejar a las mujeres que desean embarazarse que los AINEs, incluyendo ZORVOLEX, pueden estar asociados con un retraso reversible en la ovulación.

Toxicidad Fetal

Informe a mujeres embarazadas evitar el uso de ZORVOLEX y otros AINEs a partir de la semana 30 de gestación debido al riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso del feto.

Evite el uso concomitante de AINEs

No se recomienda el uso concomitante de ZORVOLEX con otros AINEs o salicilatos (p. ej., diflunisal, salsalato) debido al aumento del riesgo de toxicidad gastrointestinal y poco o ningún aumento en la eficacia. Alertar a los pacientes que los AINEs pueden estar presentes en medicamentos "sin receta" para el tratamiento de resfriados, fiebre o insomnio.

Uso de AINEs y Aspirina a bajas dosis

Informe a los pacientes que no usen dosis bajas de aspirina concomitantemente con ZORVOLEX hasta consultar con su médico.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Embarazo categoría C antes del sexto mes de gestación; categoría D a partir del sexto mes de gestación.

Resumen de riesgos

El uso de AINEs, incluyendo ZORVOLEX, durante el tercer trimestre de embarazo, aumenta el riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso fetal. Evitar el uso de AINEs, incluyendo ZORVOLEX, en mujeres a partir de la semana 30 de gestación (tercer trimestre).

No existen estudios adecuados y bien controlados de ZORVOLEX en mujeres embarazadas.

Los datos de estudios observacionales sobre los potenciales riesgos embriofetales en el uso de AINEs en mujeres en el primer o segundo trimestre del embarazo no son concluyentes. En la población general de los Estados Unidos, todos los embarazos clínicamente reconocidos, independientemente de la exposición al fármaco, tienen en general una tasa de 2-4% por malformaciones mayores y 15-20% por pérdida del embarazo.

En estudios de reproducción animal, no se observó evidencia de teratogenicidad en ratones, ratas y conejos que recibieron diclofenaco durante el período de organogénesis en una dosis de aproximadamente, 1 y 2 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de ZORVOLEX a pesar de la presencia de toxicidad materna y fetal a estas dosis. Basándose en datos de animales, se ha demostrado que las prostaglandinas desempeñan un papel importante en la permeabilidad vascular endometrial, la implantación de blastocistos y decidualización. En estudios animales, la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas como el diclofenaco, dio lugar a una mayor pérdida antes y después de la implantación.

Consideraciones clínicas

Trabajo de parto o parto

No hay estudios sobre los efectos de ZORVOLEX durante el trabajo de parto o parto. En estudios con animales, los AINEs, incluyendo el diclofenaco, inhiben la síntesis de prostaglandinas, provocan parto tardío y aumentan la incidencia de muerte fetal.

Datos

Datos en animales

Estudios reproductivos y de desarrollo en animales demostraron que la administración de diclofenaco sódico durante la organogénesis no revelaron evidencia de teratogenicidad a pesar de la inducción de toxicidad materna y fetal en ratones a dosis orales hasta 20 mg/kg/día (equivalentes aproximadamente a la dosis máxima recomendada en humanos [DMRH] de ZORVOLEX, 105 mg/al día sobre la base de una comparación del área de superficie corporal), en ratas y conejos que recibieron hasta 10 mg/kg/día (aproximadamente 1 y 2 veces la DMRH en base a la comparación del área de superficie corporal, respectivamente). En ratas, dosis tóxicas para la madre estuvieron asociadas con distocia, gestación prolongada, peso y crecimiento fetal reducido y sobrevida fetal reducida. Se demostró que el diclofenaco atraviesa la barrera placentaria en ratones, ratas y humanos.

Trabajo de parto y parto

Se desconocen los efectos de ZORVOLEX sobre el trabajo de parto y el parto en mujeres embarazadas. En estudios de exposición materna a AINEs en ratas, al igual que con otros fármacos conocidos por inhibir la síntesis de prostaglandinas, aumentó la incidencia de distocia, retraso del parto y disminución de la sobrevida de la cría.

Lactancia

Resumen de riesgos

Sobre la base de los datos disponibles, el diclofenaco puede estar presente en la leche materna. Los beneficios para el desarrollo y la salud en la lactancia materna deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre en el uso de ZORVOLEX y cualquier efecto adverso potencial sobre el lactante o de la condición materna subyacente.

Datos

Una mujer tratada por vía oral con una sal de diclofenaco, 150 mg/día, tuvo un nivel de diclofenaco en la leche de 100 mcg/L, equivalente a una dosis para el lactante de alrededor de 0,03 mg/kg/día. No se detectó diclofenaco en la leche materna de 12 mujeres que usaron diclofenaco (después de 100 mg/día por vía oral durante 7 días o una sola dosis intramuscular de 50 mg administrada en el período posparto inmediato).

Potencial Reproductivo

Infertilidad

Mujeres

Basado en el mecanismo de acción, el uso de AINEs mediadores de prostaglandinas, incluyendo ZORVOLEX, puede retrasar o prevenir la ruptura de los folículos ováricos, los cuales se han asociado a la infertilidad reversible en algunas mujeres. Estudios en animales publicados, han demostrado que la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas tiene el potencial de interrumpir la ruptura folicular mediada por prostaglandinas requerida para la ovulación. Pequeños estudios en mujeres tratadas con AINEs también han mostrado un retraso reversible en la ovulación. Considere la posibilidad de retirar los AINEs, incluyendo ZORVOLEX, en mujeres que tienen dificultades para concebir o que están en investigación de infertilidad.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes en estudios clínicos controlados (incidencia $\geq 2\%$ en grupos de ZORVOLEX 18 mg o 35 mg) incluyen edema, náuseas, cefalea, mareos, vómitos, estreñimiento, prurito, diarrea, flatulencia, dolor en extremidad, dolor abdominal, sinusitis, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la creatinemia, hipertensión y dispepsia.

Reacciones adversas informadas para el diclofenaco y otros AINEs:

En pacientes tratados con otros AINEs, las reacciones adversas informadas con más frecuencia que ocurren en aproximadamente el 1%-10% de los pacientes son:

- Eventos gastrointestinales que incluyen: dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, flatulencia, hemorragia /perforación graves, acidez, náuseas, úlceras GI (gástricas/duodenales) y vómitos.
- Función renal anormal, anemia, mareos, edema, enzimas hepáticas elevadas, cefaleas, aumento del tiempo de sangría, prurito, erupciones y zumbido.

Las reacciones adversas adicionales informadas ocasionalmente incluyen:

- Organismo en general: fiebre, infección, sepsis.
- Sistema cardiovascular: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, taquicardia, síncope.
- Sistema digestivo: sequedad bucal, esofagitis, úlceras pépticas, gastritis, hemorragia gastrointestinal, glositis, hematemesis, hepatitis, ictericia.
- Sistema hemolinfático: equimosis, eosinofilia, leucopenia, melena, púrpura, rectorragia, estomatitis, trombocytopenia.
- Metabolismo y nutrición: cambios en el peso.
- Sistema nervioso: ansiedad, astenia, confusión, depresión, anormalidades del sueño, sopor, 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 genitourinario: cistitis, disuria, hematuria, nefritis intersticial, oliguria/poliuria, proteinuria, insuficiencia renal.

Otras reacciones adversas que ocurren rara vez incluyen:

- Organismo en general: reacciones anafilácticas, cambios en el apetito, muerte.
- Sistema cardiovascular: arritmia, hipotensión, infarto de miocardio, palpitaciones, vasculitis.
- Sistema digestivo: colitis, eructos, hepatitis fulminante con y sin ictericia, insuficiencia hepática, necrosis hepática, pancreatitis.
- Sistema hemolinfático: agranulocitosis, anemia hemolítica, anemia aplásica, linfadenopatía, pancitopenia.
- Metabolismo y nutrición: 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, disminución de audición.

SOBREDOSIS – TRATAMIENTO

Los síntomas causados por sobredosis aguda con AINEs se han limitado típicamente a letargo, sopor, náuseas, vómitos y dolor epigástrico, que en general se revierten con tratamiento complementario.

Puede producirse hemorragia gastrointestinal. Puede ocurrir hipertensión, insuficiencia renal aguda, depresión respiratoria y coma, pero son raros.

Tratamiento general de la sobredosis:

Los pacientes deberán manejarse con tratamiento sintomático y de apoyo después de una sobredosis con AINEs. No existen antídotos específicos. Se debe considerar emésis y/o carbón activado (60 a 100 g en adultos, 1 a 2 g/kg de peso corporal en pacientes pediátricos) y/o un catártico osmótico en pacientes atendidos dentro de las 4 horas de la ingesta con síntomas o después de una sobredosis grande (5 a 10 veces la dosis usual). Medidas como diuresis forzada, alcalinización de la orina, hemodiálisis, o hemoperfusión pueden no ser eficaces debido a la alta unión a proteínas.

VIA DE ADMINISTRACIÓN – POSOLOGÍA

Vía oral

Dosis: según prescripción médica.

Tomar ZORVOLEX con las comidas puede reducir la eficacia en comparación con tomar ZORVOLEX con el estómago vacío.

Usar la dosis mínima efectiva durante el menor tiempo posible de acuerdo con los objetivos de tratamiento de cada paciente.

ZORVOLEX cápsulas partículas submicrón no es intercambiable con otras formulaciones de diclofenaco oral incluso si la concentración en miligramos fuera la misma.

Dosis usual adultos:

Dolor agudo leve a moderado, la dosis es 35 mg por vía oral dos a tres veces al día.

Dolor osteoarttrítico, la dosis es 35 mg por vía oral dos a tres veces al día.

Ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática:

Los pacientes con enfermedad hepática pueden requerir reducción de la dosis de ZORVOLEX en comparación con los pacientes con función hepática normal.

Al igual que otros productos con diclofenaco, iniciar el tratamiento a la dosis mínima. Si

LABORATORIOS SAVAL S.A.

no se logra eficacia con la dosis mínima, discontinuar su uso.

No intercambiable con otras formulaciones de diclofenaco

ZORVOLEX cápsulas no es intercambiable con otras formulaciones de diclofenaco oral aunque la concentración en miligramos sea la misma. ZORVOLEX cápsulas contiene diclofenaco ácido libre partículas submicrón mientras que otros productos con diclofenaco contienen una sal de diclofenaco, es decir, diclofenaco potásico o sódico.

Presentación:

Envases con 10 cápsulas y 20 cápsulas de 35 mg.

ZORVOLEX es una marca registrada de Iroko Properties Inc.