

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

I P P - A

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

PRESTOFLAM® LD

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Clonixinato de lisina / Diclofenaco

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Forma Farmacéutica: Solución inyectable

Formulación: La ampollita contiene:

Clonixinato de lisina	125	mg
Diclofenaco sódico	25	mg
Vehículo cbp	3	ml

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

PRESTOFLAM® LD F.F. SOLUCIÓN (INYECTABLE) está compuesto por una combinación de Clonixinato de lisina y Diclofenaco sódico. Si bien ambos fármacos son analgésicos antiinflamatorios no esteroides (AINEs), el Diclofenaco tiene una acción antiinflamatoria predominante, mientras que en el caso del Clonixinato de lisina la acción que predomina es la analgésica.

La combinación de **PRESTOFLAM® LD F.F. SOLUCIÓN (INYECTABLE)** está diseñada para aquellos casos en los que además de retirar el dolor es necesario inhibir la inflamación de los tejidos involucrados.

PRESTOFLAM® LD F.F. SOLUCIÓN (INYECTABLE) está indicado en los siguientes casos:

Cirugía: Dolor en intervenciones ginecológicas, ortopédicas, urológicas y de cirugía general.

Traumatología y Ortopedia: Dolor por traumatismos en general, luxaciones, esguinces, fracturas, mialgias, lumbalgias. Artritis y poliartritis.

Ginecología y Urología: Dismenorrea severa, mastalgia, anexitis, dolor posparto y postepisiotomía, uretritis, cistitis, dolor puerperal y urolitiasis.

Odontología: Estomatitis, Odontalgias (extracciones dentales y periodontitis).

Proctología y Aparato Digestivo: Dolor por hemorroides, fisuras, fístulas, en cirugía proctológica y en colelitiasis.

Medicina general: Crisis gotosa, afección de tejidos blandos, otalgias, sinusitis, y dolor reumático.

Oncología: Una alternativa en el tratamiento del dolor de origen canceroso.

Reumatología: Crisis gotosa y cuadros agudos de procesos reumáticos.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Farmacodinamia

El Clonixinato de lisina es un analgésico no narcótico que inhibe específicamente a la enzima prostaglandina sintetasa, responsable de la síntesis de PGE_2 y PGF_2 alfa, estimulantes directos de los neurorreceptores del dolor. Al bloquear su producción, evita la percepción de la sensibilidad dolorosa, independientemente de la causa, intensidad y localización. También se ha demostrado que el Clonixinato de Lisina bloquea la actividad de la bradiquinina y a la prostaglandina PGF_2 alfa ya producidas, por lo que se considera como un antagonista directo de los mediadores del dolor. Cuenta con un potente efecto analgésico, sin alterar las constantes vitales ni el estado de conciencia, ya que es un analgésico no narcótico. Dosis de 300 mg de Clonixinato de Lisina son equipotentes a 6 mg de sulfato de morfina. No deprime la médula ósea ni interfiere con los factores de coagulación, por lo que no altera el tiempo de sangrado.

El Diclofenaco tiene un mecanismo de acción inhibitorio de la síntesis de las prostaglandinas asociadas a la inflamación, el dolor y la fiebre. La actividad del Diclofenaco en los tejidos inflamados consiste en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas PGE_2 y tromboxano TXB_2 en un 50-60% y de la prostaglandina PGF_2 alfa en un 30%⁹⁻¹⁰. Adicionalmente inhibe la migración leucocitaria, así como la actividad de la catepsina $\beta 1$ disminuyendo la degradación del cartílago articular.

En base a la farmacodinamia de ambos principios activos, la combinación de **PRESTOFLAM® LD F.F. SOLUCIÓN (INYECTABLE)** está diseñada para aquellos casos en los que además de retirar el dolor es necesario inhibir la inflamación de los tejidos involucrados. Los estudios farmacológicos realizados que soportan lo anterior son los siguientes:

Se realizó un estudio en ratones, en los que se emplearon los modelos de dolor visceral e inflamatorio, a los que se les administraron i.p. Diclofenaco sódico y Clonixinato de lisina solos o

en combinación, bajo distintas proporciones y concentraciones. Haciendo análisis isobolográfico, se demostró que la combinación de Clonixinato de lisina/Diclofenaco produce la potenciación de los efectos analgésicos individuales de los fármacos en ambos tipos de dolor.

En otro estudio realizado en ratas se empleó el modelo de inflamación de larga duración por carragenina, evaluando la respuesta inflamatoria cada 8 h durante 48 h. En este estudio, la administración de la combinación de diclofenaco sódico y clonixinato de lisina con proporción fija 1:5 en una dosis total de 4.2 mg/kg i.p. (c/ 8 h, durante 48 horas) pudo comprobar el efecto antiinflamatorio de la combinación.

Farmacocinética

Clonixinato de lisina

En el perro, después de administrar i.v. una dosis de 10 mg/kg, todo el fármaco fue excretado al final de las 72 h, correspondiendo un 52.6% a eliminación urinaria. El principal metabolito fue el ácido 2-(2'-metil-3'-cloro-anilino)-5-hidroxi-nicotínico (35.2%)¹.

El CL se elimina muy poco en la leche humana, con concentraciones del orden de 7 a 10% de las plasmáticas. En niños, la administración i.v. con dosis de 4 y 6 mg/kg, no resulta diferente en cuanto a la depuración ni el volumen de distribución entre ambos niveles de dosis⁶. En pacientes geriátricos no se modifica la farmacocinética de CL⁷.

Por vía intramuscular la biodisponibilidad de una preparación inyectable de 100 mg de clonixinato de lisina realizada en 12 voluntarios mexicanos sanos de ambos sexos, dio como resultado los siguientes valores: Tmax 49 ± 24 min; Cmax 8.71 µg/ml; ABC 22.4 ± 12.6 µg.h/ml; t_{1/2} 1.9 ± 1.4 h.

Diclofenaco

La administración de 75 mg de diclofenaco por vía intramuscular, produce una concentración plasmática máxima promedio de 2.5 µg/ml en aproximadamente 20 minutos. La cantidad absorbida es directamente proporcional a la dosis. Esta misma dosis administrada por infusión intravenosa durante dos horas produce una concentración plasmática promedio de aproximadamente 1.9 µg/ml. El área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas en función del tiempo (ABC) tras la administración intramuscular o intravenosa es aproximadamente dos veces mayor de la que se obtiene al administrarse la misma dosis por vía oral o rectal, dado que aproximadamente la mitad del principio activo se metaboliza durante su paso por el hígado.

La unión de Diclofenaco a proteínas séricas es de 99.7% principalmente a la albúmina (99.4%). El volumen de distribución aparente calculado es de 0.12 a 0.17 l/kg. La depuración sistémica total en el plasma es de 263 ± 56 ml/min (media ± d.t.) La vida media de la fase terminal en el plasma se eleva de 1 a 2 horas.

El diclofenaco pasa al líquido sinovial y las concentraciones máximas se encuentran de 2 a 4 horas después de haberse alcanzado los valores máximos en el plasma. La vida media

aparente para la eliminación desde el líquido sinovial es de 3 a 6 horas, de tal manera que las concentraciones de sustancia activa a las 4 ó 6 horas de la administración ya son más altas que en el plasma, siendo superiores hasta por 12 horas. La biotransformación del diclofenaco se efectúa por hidroxilación simple de la molécula seguida por glucuronidación.

Se excreta por la orina en forma de metabolitos aproximadamente 60% de la dosis administrada; el resto de la dosis se elimina, también en forma de metabolitos, por la bilis. Menos de 1% es excretada como sustancia inalterada.

No se han registrado diferencias relevantes en la absorción, el metabolismo y la excreción debidas a la edad del paciente ni se ha observado en los enfermos con función renal limitada que haya una acumulación de sustancia activa inalterada a partir de la cinética de dosis única cuando se aplica el esquema posológico usual.

Clonixinato de lisina/Diclofenaco:

En un estudio clínico de farmacocinética a dosis única de tres formulaciones de Diclofenaco y Clonixinato de lisina por la ruta intramuscular en 36 voluntarios sanos mexicanos, los perfiles farmacocinéticos de clonixinato de lisina y diclofenaco administrados en la forma de combinación fija (125 mg/25 mg) son semejantes a los perfiles resultantes cuando los dos fármacos son administrados como soluciones inyectable separadas:

	Solución Diclofenaco (25 mg/ml) N = 12	Solución C. lisina (125mg/3 ml) N = 12	Solución CL/D (125mg/25mg)/3 ml N = 12	
			Diclofenaco	C. lisina
C _{max} µg/ml	0.95 ± 0.27	6.65 ± 2.3	0.83 ± 0.27	7.60 ± 3.14
T _{max} (h)	0.43 ± 0.37	0.83 ± 0.45	0.51 ± 0.22	0.72 ± 0.36
ABC _{0-∞} µg/ml	1.31 ± 0.18	14.31 ± 3.61	1.28 ± 0.23	15.88 ± 5.44
T _{1/2} (h)	0.92 ± 0.31	1.18 ± 0.3	0.88 ± 0.41	0.99 ± 0.35
V _d (L)	25.5 ± 8.61	15.86 ± 6.7	25.27 ± 10.8	12.51 ± 6.3

6. CONTRAINDICACIONES

PRESTOFLAM® LD F.F. SOLUCIÓN (INYECTABLE), está contraindicado en: el embarazo, hipersensibilidad a los principios activos, úlcera péptica activa, hemorragia gastrointestinal e insuficiencia renal.

7. PRECAUCIONES GENERALES

La dosis debe fijarse en cada paciente de acuerdo con la intensidad del dolor y la respuesta al tratamiento, prefiriéndose la dosis menor si ésta es eficaz.

Al administrar el **PRESTOFLAM® LD** a pacientes hipertensos o cardiópatas deberá vigilarse la tensión arterial y la aparición o exacerbación de edema.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Estudios en animales para obtener la teratogenicidad del Clonixinato de Lisina, no mostraron evidencias de alteración en la gestación ni en el desarrollo embrionario, logrando que todos los productos de la gestación fueran constitucionalmente sanos. Sin embargo hasta tener mayor experiencia clínica sobre su uso, se recomienda no utilizarlo durante el embarazo ni la lactancia.

No existen estudios controlados sobre el uso del Diclofenaco en la mujer embarazada. Por tal motivo, aunque los estudios de reproducción en animales, no han detectado alteraciones fetales, este medicamento no debe usarse en la mujer embarazada. El Diclofenaco se ha encontrado en la leche materna durante la lactancia, por ello, no se recomienda su uso durante esta etapa.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Los principales eventos adversos que se han reportado para el uso de Diclofenaco y Clonixinato de Lisina en solución inyectable por separado, son los siguientes:

Tracto gastrointestinal: Ocasionales: dolor epigástrico, náusea, vómito, diarrea, calambres abdominales, dispepsia, flatulencia, anorexia.

Raras veces: hemorragias gastrointestinales (hematemesis, melena, diarrea sanguinolenta), úlcera gástrica o duodenal con o sin hemorragia o perforación.

En casos aislados: estomatitis aftosa, glositis, lesiones esofágicas, estenosis intestinales, trastornos intestinales bajos, como colitis hemorrágica inespecífica y exacerbación de la colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn; estreñimiento, pancreatitis.

Sistema nervioso central: En ocasiones: cefaleas, mareo o vértigo.

Raras veces: somnolencia. En casos aislados: trastornos de la sensibilidad, inclusive parestesias, trastornos de la memoria, desorientación, insomnio, irritabilidad, convulsiones, depresión, ansiedad, pesadillas, temblor, reacciones psicóticas, meningitis aséptica.

Alteraciones de los sentidos: Casos aislados: trastornos de la visión (visión borrosa, diplopía), pérdida de oído, tinnitus, alteraciones del gusto.

Piel: En ocasiones: eritema o erupciones. Raras veces: urticaria. En casos aislados: erupciones vesiculares, eccemas, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell (epidermolisis tóxica aguda), eritrodermia (dermatitis exfoliativa), caída del cabello, reacción de fotosensibilidad; púrpura, inclusive púrpura alérgica.

Riñones: Raras veces: edema. En casos aislados: insuficiencia renal aguda, alteraciones urinarias como hematuria y proteinuria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, necrosis papilar.

Hígado: En ocasiones: incremento de las aminotransferasas séricas. Raras veces: hepatitis con o sin ictericia. En casos aislados: hepatitis fulminante.

Hipersensibilidad: Raras veces: reacciones de hipersensibilidad como asma, reacciones sistémicas anafilácticas o anafilactoides inclusive hipotensión. En casos aislados: vasculitis, neumonitis.

Sistema cardiovascular: En casos aislados: palpitación, dolor torácico, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva.

Reacciones adversas reportadas en mexicanos: Se realizó CECYPE, en Morelia, Michoacán, México, un estudio en voluntarios sanos para determinar la tolerabilidad local endovenosa por infusión lenta o inyección intramuscular de única dosis de Clonixinato de Lisina 125mg más Diclofenaco 25 mg. La muestra estuvo integrada por 40 sujetos (19 mujeres y 21 hombres). En este estudio se observaron los siguientes efectos adversos:

Dolor en el sitio de aplicación: 8 casos.

Equimosis en el sitio de aplicación: 1 caso.

Inflamación en el sitio de aplicación: 1 caso.

Cefalalgia: 1 caso

Somnolencia: 1 caso

Lipotimia: 1 caso

En todos los casos hubo recuperación sin secuelas.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

No se recomienda su administración concomitante con:

-El ácido acetilsalicílico, ya que éste mismo desplaza al Diclofenaco Sódico de su unión proteica causando una disminución de las concentraciones hemáticas, niveles óptimos y áreas bajo la curva (ABC).

-Anticoagulantes: aunque el Diclofenaco ha demostrado que no interactúa con los anticoagulantes warfarínicos, su empleo debe supervisarse ya que otros analgésicos-antiinflamatorios no esteroideos sí lo hacen. Por otra parte, debido a que las prostaglandinas juegan un papel importante en la hemostasis y los analgésicos-antiinflamatorios no esteroideos alteran la agregación plaquetaria, debe tenerse cuidado cuando el Diclofenaco se administre con Warfarina.

- Metotrexato. El Diclofenaco puede elevar las concentraciones plasmáticas de este fármaco.

- Digoxina. El Diclofenaco puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la digoxina.

- Ciclosporina. Este fármaco puede ser nefrotóxico. Tal efecto pudiera aumentar en el caso de utilizarse conjuntamente ambos medicamentos.

-Litio. El Diclofenaco Sódico reduce la depuración renal de litio, aumentando sus concentraciones hemáticas y su toxicidad.

-Hipoglicémicos orales. El Diclofenaco no altera el metabolismo de la glucosa ni la acción de las drogas hipoglicemiantes orales en individuos sanos. Sin embargo, existen reportes aislados de alteraciones sobre los efectos de la insulina y de los hipoglicemiantes orales.

-La acción con los diuréticos pueden inhibir la actividad del Diclofenaco y a la vez su administración simultánea con diuréticos ahorradores de potasio puede causar hiperpotasemia.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

El Clonixinato de Lisina no altera el funcionamiento del hígado ni del riñón, ni ocasiona modificaciones histopatológicas ni bioquímicas. No se han detectado, alteraciones de pruebas de laboratorio.

En un 15% de los enfermos que toman Diclofenaco Sódico se produce aumento moderado de la actividad plasmática de las transaminasas hepáticas; estos valores pueden aumentar más de tres veces en un pequeño porcentaje de pacientes, en especial, aquellos que son tratados de osteoartritis. Por lo general, el aumento de las transaminasas es reversible y sólo rara vez se asocia con evidencia clínica de hepatopatía. Debe evaluarse la actividad de las transaminasas durante las primeras ocho semanas de tratamiento. Deberá suspenderse la droga si persisten los valores anormales o si se desarrollaran otros signos y síntomas.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

El Clonixinato de lisina no ha demostrado ser teratogénico, mutagénico ni carcinogénico. Tampoco ha demostrado efectos nocivos sobre la fertilidad.

El Diclofenaco Sódico no mostró potencial mutagénico en diversos estudios, incluyendo la prueba de Ames.

13. DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Intramuscular e intravenosa (por infusión).

Dosis: PRESTOFLAM® LD F.F. SOLUCIÓN (INYECTABLE) se aplicará durante dos días como máximo. En caso de continuar con el tratamiento analgésico, administrar las tabletas.

Aplicación intramuscular.- La dosificación es generalmente de una ampolleta c/8 h de acuerdo con la respuesta del paciente.

En los cuadros agudos de migraña, pudiera aplicarse una ampolleta, repitiéndose la dosis a las 6 horas, con las consideraciones anteriormente descritas.

Administración intravenosa: siempre por infusión en 100 a 250 ml de solución salina al 0.9% o glucosada al 5%, durante 15 a 30 minutos. No administrar en bolo. La administración podrá repetirse a las 8 ó 12 horas siguientes. Una vez preparada la infusión deberá iniciarse la administración de inmediato.

En el caso de que la solución se observe turbia o aparezcan cristales en la misma, esta preparación deberá desecharse.

El uso del PRESTOFLAM® LD F.F. SOLUCIÓN (INYECTABLE) no se ha investigado en pediatría.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

En un estudio de toxicología en ratones con la combinación Clonixinato de lisina/Diclofenaco (5/1), se pudo estimar que la dosis letal 50 de la combinación es de 804.85 mg/kg, lo que representa un valor 300 veces mayor que la dosis recomendada de PRESTOFLAM® LD F.F. SOLUCIÓN (INYECTABLE). Aún así, en algunos pacientes podría presentarse hipotensión, tinnitus, vértigo y mareo, dolor abdominal, náuseas y vómito.

Como medida de tratamiento ante una sobredosis de **PRESTOFLAM® LD F.F. SOLUCIÓN (INYECTABLE)**, se aconseja mantener las vías aéreas permeables y corrección de signos vitales y forzar la diuresis. Por otra parte, habría que mantener en la normalidad los signos vitales, dando tratamiento sintomático.

15. PRESENTACIONES

Caja con 2 y 4 ampolletas de 3 ml con 125 mg/25 mg, para Venta al Público.

16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

- Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30 °C.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

- Literatura exclusiva para médicos.
- Administración intravenosa: siempre por infusión en 100 a 250 mL de solución salina al 0.9% ó glucosada al 5% durante 15 a 30 minutos. No administrar en bolo.
- Si no se administra todo el producto deséchese el sobrante.
- No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.
- Su venta requiere receta médica.
- No se use durante el embarazo o lactancia.
- No se use en menores de 18 años.
- No se deje al alcance ni a la vista de los niños.
- Reporte las sospechas de reacción adversa a los correos: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y fv@rayere.com.mx
-

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

FARMACÉUTICOS RAYERE, S.A.
Emiliano Zapata No. 72, Col. Portales,
C.P. 03300, Deleg. Benito Juárez,
Ciudad de México., México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO E IPP

Reg. No. 146M2012 SSA IV