

# DICLOFENACO

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

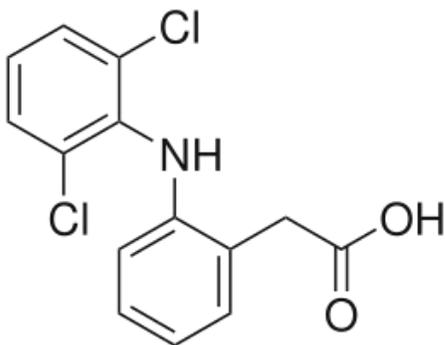
Diclofenaco 100 mg tableta de liberación prolongada.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta de liberación prolongada contiene:

Diclofenaco sódico equivalente a:

Diclofenaco 100 mg.



Ácido 2-[2-(2,6-dicloroanilino)fenil]acético

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Diclofenaco 100 mg se presenta en forma de tabletas de liberación prolongada, para administración por vía oral.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Diclofenaco es un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (AINE) con acción analgésica, antiinflamatoria, ayuda al alivio de todos los grados de dolor y la inflamación en una amplia gama de condiciones, incluyendo:

- Condiciones artríticas: artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante, gota aguda.
- Tratamiento sintomático de la dismenorrea primaria.
- Trastornos músculo-esqueléticos agudos como periartritis (por ejemplo hombro congelado): tendinitis, tenosinovitis, bursitis.
- Otras condiciones dolorosas como resultado de un trauma: incluyendo fracturas, dolor de espalda, esguinces, distensiones: luxaciones, cirugía ortopédica, dental y otras cirugías menores.

## **4.2. Posología y forma de administración**

### Vía de administración: Oral.

Las tabletas deben ser tomadas enteras con líquido, preferiblemente con las comidas o después. Las tabletas no deben dividirse ni masticarse.

### Posología

Las reacciones adversas se pueden minimizar utilizando la dosis eficaz más baja durante el periodo de tratamiento más corto posible para controlar los síntomas.

Adultos: Un comprimido de liberación prolongada de 100 mg de diclofenaco diario. Si es necesario, la dosis diaria puede aumentarse a 150 mg, apoyándose con otras formas de dosificación convencionales que contienen diclofenaco sódico 25 mg, 50 mg o 75 mg. La dosis diaria máxima recomendada de diclofenaco sódico es 150 mg.

En la dismenorrea primaria, la dosis diaria, que deberá ajustarse individualmente, es de 50 - 200 mg. Se administrará una dosis inicial de 50 - 100 mg y si es necesario se aumentará en los siguientes ciclos menstruales. El tratamiento debe iniciarse cuando aparezca el primer síntoma. Dependiendo de su intensidad, se continuará unos días.

Si los síntomas son más pronunciados durante la noche o por la mañana, se recomienda tomar los comprimidos preferentemente antes de acostarse.

### **Poblaciones especiales**

#### Población pediátrica:

Diclofenaco 100 mg no es adecuado para su uso en niños y adolescentes.

#### Pacientes de edad avanzada:

Los ancianos tienen un mayor riesgo de graves consecuencias ante las reacciones adversas. Si se considera necesario un AINE, se debe utilizar la dosis efectiva más baja y durante el menor tiempo posible. El paciente debe ser monitoreado regularmente por posible hemorragia gastrointestinal durante el tratamiento con AINE.

#### Con factores de riesgo cardiovasculares

Los pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular solo deben tratarse con diclofenaco tras una cuidadosa consideración y a dosis 100 mg diarios, en el caso de tratamientos de más de 4 semanas.

#### Insuficiencia renal

Diclofenaco está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal, no se han llevado a cabo estudios específicos en pacientes con disfunción renal, por lo tanto no se puede hacer ninguna

recomendación de ajuste de dosis. Se recomienda precaución al administrar diclofenaco a los pacientes con disfunción renal leve a moderada.

#### Insuficiencia hepática

Diclofenaco está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática. No se han llevado a cabo estudios específicos en pacientes con disfunción hepática, por lo tanto no se puede hacer ninguna recomendación de ajuste de dosis. Se recomienda precaución al administrar diclofenaco a los pacientes con disfunción hepática leve a moderada.

#### **4.3. Contraindicaciones**

Diclofenaco no debe administrarse en los siguientes casos:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida al diclofenaco o a alguno de los excipientes.
- Al igual que otros AINEs, diclofenaco está también contraindicado en pacientes en los que la administración de ácido acetilsalicílico u otros AINEs haya desencadenado ataques de asma, urticaria o rinitis aguda.
- Insuficiencia cardíaca congestiva establecida (clasificación II-IV de NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.
- Pacientes con enfermedad de Crohn activa.
- Pacientes con Porfiria.
- Pacientes con colitis ulcerosa activa.
- Pacientes con insuficiencia hepática.
- Pacientes con insuficiencia renal.
- Pacientes con desórdenes de la coagulación.
- Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados) relacionados con tratamientos anteriores con AINEs.
- Úlcera /hemorragia/perforación gastrointestinal activa.
- Tercer trimestre de la gestación.

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Dado que los riesgos cardiovasculares de diclofenaco pueden aumentar con la dosis y la duración de la exposición, se deben utilizar la dosis efectiva diaria más baja posible, y la duración más corta posible. Se debe tener en cuenta reevaluar periódicamente la necesidad de diclofenaco del paciente para el alivio y la respuesta a la terapia sintomática. Las reacciones adversas pueden reducirse si se utiliza la menor dosis eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

Todos los pacientes que reciben terapia regular con diclofenaco deben ser revisados en la próxima cita programada.

Se debe evitar la administración concomitante de diclofenaco con otros AINEs 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 AINEs, con diclofenaco, en casos raros, pueden aparecer reacciones alérgicas, inclusive reacciones anafilácticas o anafilactoides, aunque no haya habido exposición previa al medicamento.

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

#### Riesgos gastrointestinales

Durante el tratamiento con AINEs, entre los que se encuentra el diclofenaco, 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 diclofenaco, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

Al igual que los demás AINEs, diclofenaco, se ha de tener precaución cuando se prescriba diclofenaco 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 AINEs 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); 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. Debe evitarse el uso de diclofenaco/misoprostol concomitante con otros AINEs incluyendo los inhibidores de la COX-2.

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 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 diclofenaco, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

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

#### Riesgos cardiovasculares o cerebrovasculares

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

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 ictus) asociado al uso de diclofenaco, particularmente a dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos a largo plazo.

Los pacientes que presenten insuficiencia cardiaca congestiva (clasificación I de NYHA) y los pacientes con factores de riesgo cardiovascular (por ejemplo: hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, hábito tabáquico) solo se deben tratar con diclofenaco tras una cuidadosa consideración y a dosis menores o iguales a 100 mg diarios, en el caso de tratamientos de más de 4 semanas. Dado que los riesgos cardiovasculares de diclofenaco 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 (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 diclofenaco sólo se recomienda durante un breve período de tiempo. Pero si se administra diclofenaco durante un período más prolongado, es aconsejable, como ocurre con otros AINEs, efectuar recuentos hemáticos.

Como otros AINEs diclofenaco puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria. Los pacientes con problemas de hemostasia deben ser cuidadosamente controlados.

#### Efectos respiratorios (asma preexistente)

En pacientes con asma, rinitis alérgica estacional, inflamación de la mucosa nasal (es decir 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 AINEs 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, p.ej. 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 necrosis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara, menor de un caso cada 10.000 pacientes en asociación con la utilización de AINEs. 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 diclofenaco ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

#### Riesgos de reacciones hepáticas

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

Los AINEs, incluido el diclofenaco, pueden producir una elevación de los enzimas hepáticos. Durante el tratamiento prolongado con diclofenaco 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, diclofenaco puede desencadenar un episodio agudo.

#### Efectos renales

Debido a que se han comunicado casos de retención de líquidos y edema asociado al tratamiento con AINEs, incluido el diclofenaco, se deberá tender especial precaución en los pacientes con función cardíaca 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, p.ej. en la fase pre- o postoperatoria de intervenciones quirúrgicas mayores. Por lo tanto, como medida cautelar, se recomienda controlar la función renal cuando se administre diclofenaco 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 AINEs 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. Se recomienda utilizar la dosis menor efectiva

#### Enmascaramiento de infecciones

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

#### Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene tartrazina. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Pueden presentarse también interacciones iguales a las presentadas con otras formas de administración de diclofenaco.

*Litio:* Si se usa concomitantemente, diclofenaco puede aumentar la concentración plasmática de litio. Se recomienda el control de los niveles séricos de litio.

*Digoxina:* Si se usa concomitantemente, diclofenaco puede aumentar las concentraciones plasmáticas de digoxina. Se recomienda el control de los niveles séricos de digoxina, tener en cuenta también para otros glucósidos cardiotónicos.

*Antagonistas del calcio (Isradipino, verapamilo):* Hay estudios en los que se ha registrado una disminución en su eficacia terapéutica por acción de diclofenaco.

*Fármacos antihipertensivos:* Como otros AINEs, el uso concomitante de diclofenaco y diuréticos o fármacos antihipertensivos (p.ej. beta-bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), puede disminuir su acción antihipertensiva, 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 trimetoprim puede asociarse con un aumento de los niveles de potasio, lo cual hace necesaria la monitorización frecuente.

#### *Tacrolimus*

Posible aumento del riesgo de nefrotoxicidad cuando se administran AINEs con tacrolimus.

#### *Diuréticos*

Reducción del efecto diurético. Los diuréticos pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad de los AINE. Puede resultar en un aumento de los niveles séricos de potasio cuando diclofenaco se da junto con diuréticos ahorradores de potasio. Por lo tanto, los niveles séricos de potasio deben ser controlados.

*Otros AINEs y corticosteroides:* La administración concomitante de diclofenaco y otros AINEs o corticosteroides puede aumentar la aparición de efectos indeseados gastrointestinales.

*Anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios:* Se recomienda precaución dado que la administración concomitante puede aumentar el riesgo de hemorragias.

*Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)* pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal.

*Antidiabéticos:* Los ensayos clínicos han demostrado que diclofenaco 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 diclofenaco 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:* Diclofenaco inhibe el aclaramiento renal tubular de metotrexato por tanto aumenta los niveles de metotrexato. Se recomienda precaución cuando se administren AINEs, incluido el diclofenaco, 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:* Diclofenaco al igual que AINEs 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:*

- *Quinolónicos:* Existen informes aislados de convulsiones que pueden haber sido debidas al uso concomitante de quinolonas y AINEs.
- *Ceftriaxona:* Hay estudios en los que se ha registrado un incremento de su eliminación por el diclofenaco.
- *Aminoglucósidos:* Se han reportado reducción de la función renal en individuos susceptibles, disminución de la eliminación de los aminoglucósidos y aumento de las concentraciones plasmáticas.

*Inhibidores potentes de CYP2C9:* se recomienda precaución cuando se prescribe diclofenaco con inhibidores potentes de CYP2C9 (voriconazol), que incrementan significativamente las concentraciones plasmáticas del diclofenaco debido a la inhibición del metabolismo del diclofenaco.

*Fenitoína:* cuando se utiliza concomitantemente fenitoína con diclofenaco, se recomienda una monitorización de los niveles plasmáticos de la fenitoína, ya que se espera un aumento a la exposición de fenitoína.

*Probenecid*

Se produce reducción en el metabolismo y la eliminación de los AINEs y sus metabolitos.

*Mifepristona*

Los AINEs no deben utilizarse durante 8 a 12 días después de la administración de mifepristona, debido a que los AINEs pueden reducir el efecto de la mifepristona.

*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 diclofenaco por reducción de su absorción.

#### *Zidovudina*

Cuando se da zidovudina con AINEs, aumenta el riesgo de toxicidad hematológica.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

##### *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 aborto, malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se incrementó desde 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 la síntesis de prostaglandinas durante el periodo de la organogénesis.

Durante el primer y segundo trimestre de la gestación, diclofenaco no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza diclofenaco 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, diclofenaco, como otros AINEs, está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo.

#### Lactancia

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

#### Fertilidad

Como con otros AINEs, el uso de diclofenaco 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.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de diclofenaco 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 diclofenaco deberán evitar conducir vehículos o manejar maquinaria.

#### **4.8. Reacciones adversas**

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, estreñimiento, 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.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Clasificación por sistemas orgánicos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy rara	Trombocitopenia, leucopenia, anemia (inclusive anemia hemolítica y anemia aplásica), agranulocitosis.
Trastornos del sistema inmunológico	Rara	Hipersensibilidad anafiláctica y reacciones anafilactoides (inclusive hipotensión y shock).
	Muy rara	Angioedema (inclusive edema facial).
Trastornos psiquiátricos	Muy rara	Desorientación, depresión, insomnio, pesadillas, irritabilidad, trastornos psicóticos.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea.
	Rara	Somnolencia.
	Muy rara	Parestesias, alteraciones de la memoria, convulsiones, ansiedad, temblor, meningitis, disgeusia, accidente cerebrovascular.
Trastornos oculares	Muy rara	Alteraciones visuales, visión borrosa, diplopia.
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuente	Vértigo.
	Muy rara	Tinnitus, alteración del oído.
Trastornos cardíacos	Poco frecuente*	Infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, palpitaciones, dolor torácico.
Trastornos vasculares	Muy rara	Hipertensión, vasculitis.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rara	Asma (inclusive disnea).
	Muy rara	Neumonitis.
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Náuseas, vómitos, diarreas, dispepsia, dolor abdominal, flatulencia, disminución del apetito.
	Rara	Gastritis, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, diarrea hemorrágica, melena, úlcera gástrica o intestinal (con o sin sangrado o perforación).
	Muy rara	Colitis (inclusive colitis hemorrágica y exacerbación de la colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn), estreñimiento, estomatitis, glositis, alteración esofágica, enfermedad diafragmática intestinal, pancreatitis.

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	Aumento de las transaminasas séricas.
	Rara	Hepatitis con o sin ictericia, alteración hepática.
	Casos aislados	Hepatitis fulminante, necrosis hepática, insuficiencia hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Erupción.
	Rara	Urticaria.
	Muy rara	Dermatitis ampollosas incluyendo el Síndrome de Stevens Johnson y la necrolisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell), eczema, eritema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, alopecia, reacción de fotosensibilidad, púrpura, púrpura de Henoch-Schonlein, prurito.
Trastornos renales y urinarios	Muy rara	Fallo renal agudo, hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico, nefritis túbulo-intersticial, necrosis papilar renal.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Rara	Edema

#### 4.9. Sobredosis

##### Síntomas:

No se conoce un cuadro típico resultado de una sobredosis con diclofenaco. 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 AINEs, incluido el diclofenaco, 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 AINEs, incluido el diclofenaco, 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 (p.ej. vómitos, lavado gástrico) tras la ingestión de una sobredosis que ponga en peligro la vida del paciente.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Productos antiinflamatorios y antirreumáticos, no esteroideos, derivados del ácido acético y sustancias relacionadas.

Código ATC: M01AB05

#### Mecanismo de acción:

Diclofenaco sódico, es un compuesto no esteroideo con marcadas propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. 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 diclofenaco sódico no suprime in vitro la biosíntesis de proteoglicanos en el cartílago, a concentraciones equivalentes a las que se alcanzan en humanos.

#### Efectos farmacodinámicos:

En las afecciones reumáticas, las propiedades antiinflamatorias y analgésicas de diclofenaco 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, diclofenaco alivia y reduce la tumefacción inflamatoria y el edema traumático.

### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

#### Absorción:

La disponibilidad sistémica del diclofenaco tabletas es en promedio de un 82% respecto a la que se alcanza con la misma dosis de tabletas gastrorresistentes, debido a un efecto de primer paso dependiente de la velocidad de liberación. Como resultado de una liberación más lenta de sustancia activa a partir de las tabletas, las Cmax alcanzadas son menores que las obtenidas con las tabletas gastrorresistentes.

Las concentraciones máximas medias de 0.5 microgramos/ml o 0.4 microgramos/ml (1.6 micromol/L o 1,25 micromol/L) se alcanzan en promedio a las 4 horas de la administración de 1 tableta de diclofenaco 100 mg.

Los alimentos no ejercen una influencia clínicamente relevante sobre la absorción ni la disponibilidad sistémica de diclofenaco tabletas de liberación prolongada.

Por otra parte, se registran concentraciones plasmáticas medias de 13 ng/ml (40 nmol/l), al cabo de 24 horas (16 horas) de administrar diclofenaco.

Las concentraciones son aproximadamente 22 ng/ml o 25 ng/ml (70 nmol/l u 80 nmol/l) durante el tratamiento con diclofenaco 100 mg.

Dado que aproximadamente la mitad de la sustancia activa sufre un efecto de primer paso hepático, tras administración oral o rectal, el área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) es aproximadamente la mitad de la obtenida tras administración de la misma dosis por vía parenteral.

El perfil farmacocinético permanece inalterado tras la administración repetida. No se produce acumulación siempre que se respeten los intervalos de dosificación recomendados.

#### Distribución:

El diclofenaco se fija en un 99.7% a proteínas plasmáticas, principalmente a albúmina (99.4%). El volumen aparente de distribución calculado es de 0.12-0.17 l/kg.

El diclofenaco pasa al líquido sinovial, obteniéndose las concentraciones máximas a las 2-4 horas de haberse alcanzado los valores plasmáticos máximos. La semivida aparente de eliminación a partir del líquido sinovial es de 3-6 horas. Dos horas después de alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas, las concentraciones de sustancia activa son ya más elevadas en el líquido sinovial que en plasma y se mantienen más altas durante 12 horas.

En una madre lactante, se han detectado bajas concentraciones de diclofenaco en leche materna (100 ng/ml). La cantidad estimada que el lactante podría haber ingerido tras mamar sería equivalente a 0,03 mg/Kg/dosis diaria.

#### Biotransformación:

La biotransformación del diclofenaco tiene lugar parte por glucuronidación de la molécula intacta, pero principalmente por hidroxilación simple y múltiple y metoxilación, dando lugar a varios metabolitos fenólicos (3'-hidroxi-, 4'-hidroxi-, 5-hidroxi-, 4'5-dihidroxi- y 3'-hidroxi-4'-metoxidiclofenaco), la mayoría de los cuales se convierten en gran parte en conjugados

glucurónidos. Dos de estos metabolitos fenólicos son biológicamente activos pero en mucho menor grado que el diclofenaco.

#### Eliminación

El aclaramiento sistémico total del diclofenaco del plasma es de 263 + 56 ml/min. La semivida terminal en plasma es de 1-2 horas. Cuatro de los metabolitos, incluyendo los dos activos tienen también semividas plasmáticas cortas de 1-3 horas. Uno de los metabolitos, el 3'-hidroxi-4'-metoxidiclofenaco tiene una semivida plasmática mucho más larga, sin embargo, este metabolito es prácticamente inactivo.

Aproximadamente el 60% de la dosis administrada se excreta con la orina como conjugado glucurónico de la molécula intacta y como metabolitos, la mayoría de los cuales son también convertidos a conjugados glucurónicos. Menos del 1% se excreta como sustancia inalterada. El resto de la dosis se elimina en forma de metabolitos a través de la bilis con las heces.

#### Linealidad

La cantidad absorbida es linealmente proporcional a la dosis ingerida.

#### 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 aclaramiento de creatinina <10 ml/min, los niveles plasmáticos calculados en estado estacionario de los metabolitos hidroxí 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 diclofenaco no se ve afectada

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos preclínicos obtenidos de estudios de toxicidad aguda y repetida, así como de estudios de genotoxicidad y cancerogénesis parecen indicar que el diclofenaco no presenta un riesgo específico para humanos a las dosis terapéuticas utilizadas. En los estudios preclínicos estándar en animales no hubo evidencia de potencial teratógeno de diclofenaco en ratones, ratas o conejos. Sin embargo, diclofenaco puede afectar negativamente a la gestación y/o desarrollo del embrión/feto en mujeres.

En ratas, diclofenaco 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 diclofenaco puede alterar la fertilidad en mujeres.

La administración de AINEs, incluido diclofenaco, inhibe la ovulación en conejos, la implantación y placentación en ratas, y produce el cierre prematuro del conducto arterial en ratas preñadas. Diclofenaco, 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 diclofenaco 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.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Lactosa monohidrato, estearato de magnesio, compress genfar (Lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, almidón, povidona), talco, hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol etílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, pigmento amarillo No. 6 FD&C aluminium lake F.D.A. C.I. 15985, óxido férrico monohidratado, agua purificada.

### **6.2. Incompatibilidades**

No se han reportado.

### **6.3. Periodo de validez**

No administrar luego de la fecha de expiración indicada en el envase.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Consérvese a temperatura no mayor a 30 ° C, protegido de la humedad y la luz.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Diclofenaco 100 mg se presenta en caja por 10, 20 y 50 tabletas en blíster de PVC incoloro / aluminio.

No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local (o se procederá a su devolución a la farmacia).

#### **6.7. FABRICANTE**

Genfar S.A., Parque Industrial Caucadesa, Kilómetro 43 Vía Panamericana Cali – Santander de Quilichao, Villa Rica, Cauca, Colombia.

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Genfar S.A., con domicilio en Villa Rica, Cauca, Colombia.

#### **8. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

25/08/2015

#### **9. REFERENCIAS**

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.

[http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/56562/FT\\_56562.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/56562/FT_56562.pdf) - Fecha de consulta: **25/08/2015**

[http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/62173/FT\\_62173.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/62173/FT_62173.pdf) - Fecha de consulta: **25/08/2015**

Electronic Medicines Compendium eMC de las Agencia Regulatoria de Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)

<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/30664> Fecha de consulta: **25/08/2015**

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1432270474733.pdf>

Fecha de consulta: **25/08/2015**