

DICLOFENACO 50mg

Tableta de liberación retardada

1. NOMBRE DEL PRODUCTO, CONCENTRACIÓN, DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL, FORMA FARMACÉUTICA

DICLOFENACO 50mg tableta de liberación retardada

DICLOFENACO SÓDICO

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta de liberación retardada contiene:

Diclofenaco sódico 50mg

Excipientes: (Celulosa microcristalina, Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Povidona, Agua purificada, Croscarmelosa sódica, Talco, Estearato de magnesio, Pigmento amarillo N°5 FD&C, Pigmento azul N°2 FD&C, Alcohol etílico, Copolímero del ácido metacrilico, Dióxido de titanio, Talco, Polietilenglicol)

Este producto contiene colorante tartrazina, puede producir (reacciones alérgicas tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico)

3. INFORMACIÓN CLÍNICA

3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

- Tratamiento de enfermedades reumáticas crónicas inflamatorias tales como artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artrosis.
- Reumatismo extraarticular.
- Tratamiento sintomático del ataque agudo de gota.
- Tratamiento sintomático de la dismenorrea primaria.
- Tratamiento de inflamaciones y tumefacciones postraumáticas.

3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Oral

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 (ver sección 3.4).

Adultos:

En casos leves, así como en tratamientos prolongados son generalmente suficientes 75-100 mg al día. La dosis máxima diaria recomendada es de 100 a 150 mg. Resulta adecuada la administración en 2-3 tomas diarias.

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Debido a la dosis de este medicamento no se recomienda su uso en niños ni adolescentes menores de 14 años.

Pacientes de edad avanzada:

La farmacocinética de Diclofenaco 50mg tableta de liberación retardada no se altera en los pacientes ancianos, por lo que no se considera necesario modificar la dosis ni la frecuencia de administración. Sin embargo, al igual que con cualquier antiinflamatorio no esteroideo (AINE), con Diclofenaco 50mg tableta de liberación retardada deberán adoptarse precauciones en el tratamiento de estos pacientes, que por lo general son más propensos a los efectos secundarios, y que tienen más probabilidad de presentar alteraciones de la función renal, cardiovascular o hepática y de recibir medicación concomitante. En concreto, se recomienda emplear la dosis eficaz más baja en estos pacientes.

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 de ≤ 100 mg diarios, en el caso de tratamientos de más de 4 semanas (ver sección 3.4).

Insuficiencia renal:

Diclofenaco 50mg tableta de liberación retardada está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 3.3.). No se han llevado a cabo estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal, por lo tanto no se puede hacer ninguna recomendación de ajuste de dosis.

Se recomienda precaución al administrar Diclofenaco 50mg tableta de liberación retardada a los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (ver sección 3.4.).

Insuficiencia hepática:

Diclofenaco 50mg tableta de liberación retardada está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 3.3.). No se han llevado a cabo estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática, por lo tanto no se puede hacer ninguna recomendación de ajuste de dosis.

Se recomienda precaución al administrar diclofenaco a los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (ver sección 3.4.).

Forma de administración

Las tabletas de liberación retardada deben tragarse enteros, con líquido, preferentemente antes de las comidas. No deben dividirse ni masticarse.

3.3 CONTRAINDICACIONES

Diclofenaco 50mg tableta de liberación retardada no debe administrarse en los siguientes casos:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida al diclofenaco o a cualquiera de los excipientes.
- Al igual que otros antiinflamatorios no esteroideos, Diclofenaco 50mg tableta de liberación retardada 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. (ver secciones 3.4 y 3.8).
- Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados) relacionados con tratamientos anteriores con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). (ver sección 3.4).
- Úlcera péptica/hemorragia/ perforación gastrointestinal activa. (ver sección 3.4).
- Pacientes con enfermedad de Crohn activa (ver sección 3.4).
- Pacientes con colitis ulcerosa activa (ver sección 3.4).
- Pacientes con insuficiencia renal grave
- Pacientes con insuficiencia hepática grave
- Pacientes con desórdenes de la coagulación
- Insuficiencia cardíaca congestiva establecida (clasificación II-IV de NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.
- Tercer trimestre de la gestación (ver sección 3.6).

3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Debe administrarse con precaución en los siguientes casos:

General

Las reacciones adversas pueden reducirse si se utiliza la menor dosis eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas. (ver sección 3.2 y a continuación, riesgos gastrointestinales y cardiovasculares).

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

Se ha de tener precaución con los pacientes de edad avanzada debido a sus condiciones médicas. En concreto sobre el paciente de edad avanzada 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. Las reacciones de hipersensibilidad también pueden evolucionar a un síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede provocar un infarto de miocardio. Los síntomas iniciales de estas reacciones pueden consistir en dolor torácico asociado a una reacción alérgica al diclofenaco. 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 anti-inflamatorios no esteroideos (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 pacientes de edad avanzada. 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 (ver sección 3.8.). El riesgo de hemorragia gastrointestinal y perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación (ver sección 3.3). En los pacientes de edad avanzada 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 (p.ej. 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 (ver a continuación y sección 3.5).

Se debe advertir a los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, y en especial a los pacientes de edad avanzada, 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 (ver sección 3.5).

Si se produjera una hemorragia gastrointestinal o una úlcera en pacientes en tratamiento con Diclofenaco 50mg tableta de liberación retardada, 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 (ver sección 3.8).

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

Riesgos cardiovasculares o cerebrovasculares

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

Los 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 al día) y en tratamientos a largo plazo. Los pacientes que presenten insuficiencia cardíaca congestiva (clasificación I de NYHA) y los pacientes con factores de riesgo cardiovascular (p ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, hábito tabáquico) solo se deben tratar con diclofenaco tras una cuidadosa consideración y a dosis de ≤ 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 (p. ej. 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.

Riesgos de reacciones cutáneas graves

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara, menor de

un caso cada 10.000 pacientes en asociación con la utilización de AINEs (ver sección 3.8). 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 deberá controlarse la función hepática como medida de precaución. Si las pruebas de función hepática muestran anomalías que persisten o empeoran, si aparecen signos y síntomas clínicos de desarrollo de enfermedad hepática o si se presentan otros síntomas (p.ej. eosinofilia, rash) deberá interrumpirse el tratamiento. Puede aparecer hepatitis sin síntomas prodrómicos. En pacientes con porfiria diclofenaco puede desencadenar un episodio agudo.

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 antiinflamatorios no esteroideos como exacerbaciones de asma (también llamado intolerancia a analgésicos/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.

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 (ver sección 3.3.). 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 pacientes de edad avanzada 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.

Advertencia sobre excipientes

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

3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Litio y digoxina: Si se usa concomitantemente, Diclofenaco 50mg tableta de liberación retardada puede aumentar la concentración plasmática de litio y digoxina. Se recomienda el control de los niveles séricos.

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 50mg tableta de liberación retardada 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 especialmente 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 diuréticos y de IECA debido al aumento de riesgo de nefrotoxicidad. (ver sección 3.4).

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. (ver sección 3.4).

Otros AINEs y corticosteroides: La administración concomitante de diclofenaco y otros AINEs o corticosteroides puede aumentar la aparición de efectos indeseados gastrointestinales. (ver sección 3.4).

Anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios: Se recomienda precaución dado que la administración concomitante podría aumentar el riesgo de hemorragia (ver sección 3.4). Pese a que las investigaciones clínicas no parecen indicar que el diclofenaco afecte a la acción de los anticoagulantes, existen informes que señalan un mayor riesgo de hemorragia en pacientes con un tratamiento concomitante de diclofenaco y anticoagulantes. Por tanto, se recomienda una cuidadosa vigilancia de estos pacientes.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal. (ver sección 3.4).

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 dosificación 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 agentes no esteroideos, 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 de este.

Ciclosporina: Diclofenaco 50mg tableta de liberación retardada, al igual que otros AINEs, puede producir un aumento de 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 antiinflamatorios no esteroideos.

- Ceftriaxona: Hay estudios en los que se ha registrado un incremento de su eliminación por el diclofenaco.

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.

Alcohol y misoprosol: Se puede ver potenciada la toxicidad de los 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.

3.6 ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

1) Primer y segundo trimestre de la gestación

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente la gestación y/o el desarrollo del embrión/feto. Datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento

del riesgo de aborto y de 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 menos del 1% hasta aproximadamente el 1,5%. 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-implementación y una mayor letalidad embrio-fetal, 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 trimestres de la gestación, Diclofenaco 50mg tableta de liberación retardada no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza Diclofenaco 50mg tableta de liberación retardada una mujer que intenta quedarse embarazada, o durante el primer y segundo trimestres de la gestación, la dosis y la duración del tratamiento deben reducirse lo máximo posible.

A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de Diclofenaco 50mg tableta de liberación retardada puede causar oligohidramnios como resultado de una disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y generalmente es reversible al suspenderlo. Además, ha habido informes de constricción del conducto arterioso después del tratamiento en el segundo trimestre, la mayoría de los cuales se resolvieron después de la interrupción del tratamiento. Por lo tanto, durante el primer y segundo trimestre del embarazo, no se debe administrar Diclofenaco 50mg tableta de liberación retardada a menos que sea claramente necesario. Si una mujer intenta concebir o durante el primer y segundo trimestre del embarazo utiliza Diclofenaco 50mg tableta de liberación retardada, la dosis debe mantenerse lo más baja posible y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible. Se debe considerar el control prenatal de oligohidramnios y constricción del conducto arterioso después de la exposición a Diclofenaco 50mg tableta de liberación retardada durante varios días a partir de la semana gestacional 20 en adelante. Diclofenaco 50mg tableta de liberación retardada debe interrumpirse si se detecta oligohidramnios o constricción del conducto arterioso.

2) Tercer trimestre de la gestación

Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer:

Al feto:

- Toxicidad cardiopulmonar (con constricción/cierre prematuro del conducto arterioso e hipertensión pulmonar);
- Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo-hidroamnios;

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

- Posible prolongación del tiempo de sangrado, un efecto antiagregante que puede ocurrir incluso en dosis muy bajas;
- Inhibición de las contracciones uterinas que provocan un trabajo de parto retrasado o prolongado.

En consecuencia, Diclofenaco 50mg tableta de liberación retardada está contraindicado durante el tercer trimestre del 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

El uso de diclofenaco 50 mg tableta de liberación retardada puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que están intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que están siendo sometidas a una investigación de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento.

3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

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.

3.8 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 (ver sección 3.4). 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 (ver sección 3.4). Se ha observado menos frecuentemente la aparición de gastritis.

Las reacciones adversas (de ensayos clínicos y/o notificaciones espontáneas o referencias bibliográficas se clasifican por órganos y sistemas de MedDRA, por orden de frecuencia, las más frecuentes primero. Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad. Además, cada intervalo de frecuencia utiliza la siguiente convención (CIOMS III) para cada reacción adversa: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las siguientes reacciones adversas incluyen las comunicadas tanto con diclofenaco tableta de liberación retardada como con otras formas farmacéuticas de diclofenaco, tanto en tratamientos a corto como a largo plazo.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal, flatulencia, disminución del apetito

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

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

Frecuencia desconocida: Colitis isquémica.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy rara: Trombocitopenia, leucopenia, anemia (inclusive anemia hemolítica y anemia aplásica), agranulocitosis

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Hipersensibilidad anafiláctica y reacciones anafilactoides, (inclusive hipotensión y shock)

Muy raras: Angioedema (inclusive edema facial)

Trastornos psiquiátricos

Muy raras: Desorientación, depresión, insomnio, pesadillas, irritabilidad, trastornos psicóticos

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea, mareo

Raras: Somnolencia

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

Trastornos oculares

Muy raras: Alteraciones visuales, visión borrosa, diplopía

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: Vértigo

Muy raras: Tinnitus, alteración del oído

Trastornos cardíacos

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

No conocida: Síndrome de Kounis

Trastornos vasculares

Muy raras: Hipertensión, vasculitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: Asma (inclusive disnea)

Muy raras: Neumonitis

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Aumento de las transaminasas sérica

Raras: Hepatitis con o sin ictericia, alteración hepática

Casos aislados: Hepatitis fulminante, necrosis hepática, insuficiencia hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción

Raras: Urticaria.

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

Trastornos renales y urinarios

Muy raras: Fallo renal agudo, hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico, nefritis túbulo-intersticial, necrosis papilar renal

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Raras: Edema

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

Datos procedentes de ensayos clínicos y los datos epidemiológicos indican de forma consistente un incremento en el riesgo de acontecimientos tromboticos 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

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas directamente a través del Sistema Peruano de Farmacovigilancia: farmacovigilancia@minsa.gob.pe o a Genfar a través del correo electrónico: farmacovigilancia@genfar.com. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

3.9 SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

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.

Las medidas terapéuticas a tomar en caso de sobredosis consisten en medidas de apoyo y tratamiento sintomáticos. Estas medidas se deben aplicar en el caso de complicaciones como hipotensión, fallo renal, convulsiones, trastorno gastrointestinal y depresión respiratoria. Los tratamientos específicos, como diuresis forzada, diálisis o hemoperfusión son probablemente poco útiles para eliminar los antiinflamatorios no esteroideos, 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.

4 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**4.1 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, sustancia activa de Diclofenaco 50mg tableta de liberación retardada, 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 50mg tableta de liberación retardada 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 50mg tableta de liberación retardada alivia y reduce la tumefacción inflamatoria y el edema traumático.

En los ensayos clínicos se ha comprobado el marcado efecto analgésico que proporciona Diclofenaco 50mg tableta de liberación retardada en los estados dolorosos no reumáticos de mediana gravedad y graves. Los estudios clínicos han mostrado asimismo que Diclofenaco 50mg tableta de liberación retardada calma los dolores en la dismenorrea primaria.

Población pediátrica

Existe poca experiencia en estudios clínicos sobre el uso de Diclofenaco 50mg tableta de liberación retardada en pacientes pediátricos con artritis reumatoide juvenil/artritis idiopática juvenil (JRA/JIA). En un estudio aleatorizado, doble ciego de 2 semanas de duración y en grupos paralelos, realizado en niños entre 3 y 15 años con JRA/JIA, se comparó la eficacia y seguridad de 2-3 mg/kg de Diclofenaco 50mg tableta de liberación retardada con ácido acetyl salicílico (ASS, 50-100 mg/kg/día) y con placebo, - 15 pacientes en cada grupo. En la evaluación global, 11 de 15 pacientes tratados con Diclofenaco 50mg tableta de liberación retardada, 6 de 12 con aspirina y 4 de 15 con placebo, mostraron mejoría, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). El número de articulaciones dolorosas disminuyó con Diclofenaco 50mg tableta de liberación retardada y AAS, pero aumentó con placebo. En un segundo estudio aleatorizado, doble ciego de 6 semanas de duración, de grupos paralelos en niños entre 4 y 15 años con JRA/JIA, la eficacia de Diclofenaco 50mg tableta de liberación retardada (dosis diaria 2-3 mg/kg, n=22) resultó comparable a la de indometacina (dosis diaria 2-3 mg/kg, n=23).

4.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

Diclofenaco se absorbe completamente a partir de las tabletas de liberación retardada tras su paso por el estómago. Aunque la absorción es rápida, su efecto se retrasa debido al recubrimiento

entérico de la tableta.

La concentración plasmática máxima media de 1,5 µg/ml (5 µmol/l) se alcanza en promedio a las dos horas de la ingestión de una tableta de liberación retardada de 50 mg. Tras la ingestión de una tableta de liberación retardada con o después de una comida, su paso a través del estómago es más lento que cuando se toma antes, pero la cantidad de sustancia activa absorbida permanece inalterada.

Las concentraciones plasmáticas alcanzadas en niños a los que se administraron dosis equivalentes (mg/kg de peso) son similares a las obtenidas en adultos.

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 la 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 (ver sección 3.6).

Metabolismo o 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), 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

glucurónido de la molécula intacta y como metabolitos, la mayoría de los cuales son también convertidos a conjugados glucurónidos. 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/No 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.

4.3 DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

Los datos preclínicos obtenidos de estudios de toxicidad aguda y repetida, así como de estudios de genotoxicidad y carcinogénesis parecen indicar que el Diclofenaco 50mg tableta de liberación retardada no presenta un riesgo específico para humanos a las dosis terapéuticas utilizadas. En los estudios preclínicos estándar en animales no hubo evidencia de potencial teratogéno de Diclofenaco 50mg tableta de liberación retardada en ratones, ratas o conejos. Sin embargo, Diclofenaco 50mg tableta de liberación retardada puede afectar negativamente a la gestación y/o desarrollo del embrión/feto en mujeres (ver apartado 3.6 embarazo).

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 (ver sección 3.3 y 3.6).

5 DATOS FARMACÉUTICOS

5.1 LISTA DE EXCIPIENTES

Celulosa microcristalina

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz
Povidona
Agua purificada
Croscarmelosa sódica
Talco
Estearato de magnesio
Pigmento amarillo N°5 FD&C
Pigmento azul N°2 FD&C
Alcohol etílico
Copolímero del ácido metacrílico
Dióxido de titanio
Talco
Polietilenglicol

INCOMPATIBILIDADES

No se han reportado.

5.2 FECHA DE EXPIRA

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

5.3 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado. No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

5.4 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Caja de cartulina con 30tabletas de liberación retardada en blíster de Aluminio / PVC incoloro.

5.5 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Ninguna especial.

6 REFERENCIA

AEMPS

Diclofenaco cinfa 50 mg comprimidos gastrorresistentes EFG

Registro: 62161

Septiembre 2019

Laboratorios Cinfa, S.A.

https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/62161/FT_62161.html

Alerta Digemid, RD N° 10047-2023

REVISIÓN LOCAL

Versión 3.0

Noviembre 2023