

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL PRODUCTO, CONCENTRACIÓN Y FORMA FARMACÉUTICA

DICLOFENACO SODICO 75mg/3mL

SOLUCIÓN INYECTABLE

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla de 3mL contiene:

Diclofenaco Sódico 75mg.

Excipientes c.s.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable incolora, transparente

4. INFORMACION CLINICA

4.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento sintomático del dolor agudo intenso asociado a:

- artritis reumatoide
- espondilitis anquilosante
- artrosis
- reumatismo de partes blandas
- cólico renal
- ataque agudo de gota
- dolor lumbar
- dolor musculoesquelético
- dolores postoperatorios y postraumáticos

4.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Diclofenaco sódico 75mg/3mL solución inyectable se administra por vía intramuscular por inyección intraglútea profunda, en el cuadrante superior externo.

Dosificación

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

75mg (1 ampolla) una vez al día. Excepcionalmente, en casos graves, pueden administrarse dos inyecciones diarias separadas por un intervalo de varias horas. Diclofenaco sódico solución inyectable no debe administrarse durante más de dos días. Una vez parada la crisis aguda, se continuará el tratamiento con diclofenaco en comprimidos o supositorios. Si se combina una ampolla con otras formas farmacéuticas, la dosificación no sobrepasará los 150 mg/día.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Debido a la dosis de Diclofenaco sódico 75mg/3mL solución inyectable las ampollas no son adecuadas para su uso en niños y en adolescentes.

Pacientes de edad avanzada (de más de 65 años)

La farmacocinética de diclofenaco no se altera en los pacientes de edad avanzada, 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, 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. Asimismo, y teniendo en cuenta las medidas básicas de precaución médica, se requiere especial precaución en pacientes ancianos frágiles o con bajo peso corporal. Generalmente no se considera necesario modificar la dosis ni la frecuencia de administración.

Con factores de riesgo cardiovasculares

Los pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular solo deben tratarse con Diclofenaco sódico tras una cuidadosa consideración y a dosis de ≤ 100 mg diarios, en el caso de tratamientos de más de 4 semanas (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

Diclofenaco está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3.) 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 a los pacientes con disfunción renal leve a moderada (ver sección 4.4.).

Insuficiencia hepática

Diclofenaco 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 disfunción hepática leve a moderada (ver sección 4.4.).

*Consulte a su médico o farmacéutico si tiene alguna duda sobre la administración.

Modo de Administración

Diclofenaco sódico 75mg/3mL solución inyectable se administra por vía intramuscular por inyección intraglútea profunda, en el cuadrante superior externo.

4.3 CONTRAINDICACIONES

Diclofenaco sódico 75mg/3mL solución inyectable no debe administrarse en los siguientes casos:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida al diclofenaco, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- 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, angioedema, urticaria o rinitis aguda (es decir, reacciones de reactividad cruzada inducidas por AINEs). (Ver sección 4.4. y 4.8.).
- Pacientes con enfermedad de Crohn activa (ver sección 4.4.).
- Pacientes con colitis ulcerosa activa (ver sección 4.4.).
- Pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.4.).
- Pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.4.).
- Pacientes con desórdenes de la coagulación (ver sección 4.4.).
- Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados) relacionados con tratamientos con AINEs (ver sección 4.4.).
- Úlcera /hemorragia/perforación gastrointestinal activa.
- 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 3.4.).

4.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

General

Las reacciones adversas pueden reducirse si se utiliza la menor dosis eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas (ver sección 4.2 y a continuación, riesgos gastrointestinales y cardiovasculares).

Se debe evitar la administración concomitante de diclofenaco Sódico 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 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. 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.

Las instrucciones para la administración de inyecciones intramusculares se deben seguir de forma estricta para evitar reacciones adversas en el lugar de inyección, que pueden causar debilidad muscular, parálisis muscular, hipoestesia y necrosis en el lugar de inyección.

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 (ver sección 4.8.). El riesgo de hemorragia gastrointestinal 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 4.3). 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 (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 4.5).

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 (ver sección 4.5).

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

Los AINEs debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, pues podrían exacerbar dicha patología (ver sección 4.8.).

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

En consecuencia, los pacientes que presenten insuficiencia cardiaca 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.

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 necrolisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara, menor de un caso cada 10.000 pacientes en asociación con la utilización de AINEs (ver sección 4.8). 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 las enzimas hepáticas. Durante el tratamiento prolongado con diclofenaco debería 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 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 (ver sección 4.3.). Por lo tanto, como medida cautelara, 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 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.

Asimismo, y teniendo en cuenta las medidas básicas de precaución médica, se requiere especial precaución en pacientes ancianos frágiles o con bajo peso corporal.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas graves y broncoespasmo porque contiene metabisulfito de sodio.

Este medicamento no se debe administrar a niños prematuros ni recién nacidos porque contiene alcohol bencílico. Puede provocar reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides en niños menores de 3 años de edad.

No se debe utilizar diclofenaco en pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (clasificación II-IV de New York Heart Association- NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, hábito tabáquico), se debe utilizar con precaución después de considerar el balance entre beneficios esperados y el riesgo particular de cada paciente.

Para todos los pacientes, utilizar la dosis más baja posible y la duración del tratamiento más corta posible para controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido.

Se recomienda revisar periódicamente la necesidad de continuación del tratamiento.

4.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

(Inclusive las observadas 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.
- **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 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 4.4.).
- **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 4.4.).

- **Otros AINEs y corticosteroides:** La administración concomitante de diclofenaco y otros AINEs o corticosteroides puede aumentar la aparición de efectos indeseados gastrointestinales (ver sección 4.4.).

- **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.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal (ver sección 4.4.).

- **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 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 otros 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.

- **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:** 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.
- **Inductores de CYP2C9:** se recomienda precaución cuando se prescribe diclofenaco con inductores de CYP2C9 (como rifampicina), que pueden dar lugar a un descenso significativo de la concentración plasmática y exposición a diclofenaco.

4.6 ADMINISTRACION DURANTE EL 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 abortos espontáneos, malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas (como AINEs) en etapas tempranas de la gestación, sin embargo, los datos generales en cuanto a abortos espontáneos no son concluyentes. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se incrementó entre el 1% y el 1,5% aproximadamente. Parece que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, se ha observado un aumento de pérdidas pre- y post-implementation y una mayor letalidad embriofetal, cuando se les administra inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. Además, se ha notificado una mayor incidencia de malformaciones, como malformaciones cardiovasculares, en los animales a los que se les ha administrado un inhibidor de las síntesis de prostaglandinas durante el periodo de la organogénesis.

Durante el primer y segundo trimestre de la gestación, 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 (ver sección 4.3)

- Consecuentemente, diclofenaco, como otros AINEs, está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver sección 4.3).

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 están 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 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.

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 (ver sección 4.4). 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 4.4.). 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 ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$), desconocido (no puede estimarse con los datos disponibles).

Las siguientes reacciones adversas incluyen las comunicadas tanto con Diclofenaco solución inyectable como con otras formas farmacéuticas de diclofenaco tanto en tratamientos a corto como a largo plazo.

Infecciones e infestaciones

Muy raras: Absceso en el lugar de la inyección.

Frecuencia no conocida: Necrosis en el lugar de la inyección

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

Trastornos del sistema inmunológico

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

Muy raras: Angioedema (inclusive edema facial).

Trastornos psiquiátricos

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

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea, mareo.

Raras: Somnolencia.

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

Trastornos oculares

Muy raras: Alteraciones visuales, visión borrosa, diplopía.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: Vértigo.

Muy raras: Tinnitus, alteración del oído.

Trastornos cardíacos

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

Frecuencia no conocida: Síndrome de Kounis

Trastornos vasculares

Muy raras: Hipertensión, vasculitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: Asma (inclusive disnea).

Muy raras: Neumonitis.

Trastornos gastrointestinales

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

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

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

Frecuencia no conocida: Colitis isquémica.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Aumento de las transaminasas séricas. Raras: Hepatitis con o sin ictericia, alteración hepática.

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Reacción en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección.

Raras: Edema, necrosis en el lugar de la inyección.

* 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 (ver sección 3.3 y 3.4).

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

*Comunicar a su médico o farmacéutico cualquier reacción adversa que no se encuentre descrita en este inserto.

4.9 SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico (Código ATC): M01AB05, Productos antiinflamatorios y antirreumáticos, no esteroideos, derivados del ácido acético y sustancias relacionadas.

Mecanismo de acción

Diclofenaco, la sustancia activa de Diclofenaco Sódico 75 mg solución inyectable, 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.

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 del 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.

Se ha comprobado el marcado efecto analgésico que proporciona el diclofenaco en los estados dolorosos no reumáticos de mediana gravedad y graves, efecto que se instaura a los 15-30 minutos de la administración.

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

Cuando se usa concomitantemente con opioides en el tratamiento del dolor postoperatorio, Diclofenaco 75 mg solución inyectable reduce significativamente la dosis necesaria de opioides.

Diclofenaco 75 mg solución inyectable está especialmente indicado como tratamiento inicial en las enfermedades reumáticas inflamatorias y degenerativas, así como en los estados dolorosos debidos a inflamación de origen no reumático.

5.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

Tras la inyección intramuscular de 75 mg de diclofenaco la absorción es inmediata y las concentraciones plasmáticas máximas medias de 2.5 microg/ml (8 micromol/l) se alcanzan al cabo de 20 minutos.

Las concentraciones plasmáticas bajan rápidamente tras haber alcanzado un pico después de una inyección intramuscular o de la administración de comprimidos entéricos o supositorios.

El área bajo la curva de concentración plasmática es aproximadamente el doble de la que se obtiene tras administración de la misma dosis por vía oral o rectal, debido a que aprox. la mitad de la dosis absorbida es metabolizada por el efecto de primer paso hepático cuando se administra por una de éstas dos vías.

El perfil farmacocinético permanece inalterado tras 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 lactar sería equivalente a 0,03 mg/Kg/dosis diaria (ver sección 4.6).

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), 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 plasmático del diclofenaco tras administración sistémica 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 glucurónidos 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 administrada.

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 son unas cuatro veces más elevados que en sujetos sanos.

Sin embargo, los metabolitos se excretan finalmente a través de la bilis.

En pacientes con hepatitis crónica o cirrosis no descompensada, la cinética del diclofenaco no se ve afectada.

5.3 DATOS PRECLÍNICOS DE 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 teratogéno de diclofenaco en ratones, ratas o conejos. Sin embargo, diclofenaco puede afectar negativamente a la gestación y/o desarrollo del embrión/ feto en mujeres (ver apartado 4.6 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 4.3 y 4.6.)

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1 LISTA DE EXCIPIENTES

Metabisulfito de Sodio

Manitol

Alcohol Bencílico

Hidróxido de sodio

Propilenglicol

Agua para Inyección

6.2 INCOMPATIBILIDADES

La solución inyectable de Diclofenaco sódico 75mg/3mL no deberá mezclarse con otras soluciones inyectables.

6.3 PERIODO DE VALIDEZ

2 Años

6.4 INFORMACIÓN RELACIONADA A LA FECHA DE EXPIRACIÓN.

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

6.5 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Consérvese a temperatura inferior a 30°C.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

7. REFERENCIA

AEMPS - España 09/2019

VOLTAREN 75mg SOLUCIÓN INYECTABLE

Novartis Farmacéutica, S.A.

RD N° 7206 – 2013 DIGEMID – Modificatoria de Inserto

REVISIÓN LOCAL

Versión 3

Septiembre /2019