

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Di-retard 100 mg comprimidos de liberación modificada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Por comprimido de Di-retard 100 mg: Diclofenaco (DOE) sódico 100 mg.
Ver lista de excipientes en 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de liberación modificada.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de enfermedades reumáticas crónicas inflamatorias tales como artritis reumatoide, espondiloartritis anquilopoyética, artrosis, espondilartritis.
- Reumatismo extraarticular.
- Tratamiento sintomático de la dismenorrea primaria.
- Tratamiento de inflamaciones y tumefacciones postraumáticas.

4.2. Posología y forma de administración

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 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Como recomendación general, la dosis debe ajustarse individualmente.

Los comprimidos deben tragarse enteros con líquido preferentemente antes de las comidas. No deben dividirse ni masticarse.

Adultos: Un comprimido (100 mg) al día, que se ingerirá sin masticar. En procesos en que se requiera una dosis superior, se puede completar con un comprimido de 50 mg de liberación normal.

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.

Niños y adolescentes: Debido a la dosis de Di-retard 100 mg no es adecuado para su uso en niños y adolescentes.

Ancianos: La farmacocinética de Di-retard 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 otro fármaco antiinflamatorio no esteroideo, 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.

Pacientes con alteración renal: En el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos en pacientes con insuficiencia renal conviene adoptar precauciones.

Pacientes con alteración hepática: Aunque no se han observado diferencias en el perfil farmacocinético, se aconseja adoptar precauciones en el uso de fármacos antiinflamatorios.

4.3. Contraindicaciones

Di-retard 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, Di-retard está también contraindicado en pacientes en los que la administración de ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos haya desencadenado ataques de asma, urticaria o rinitis aguda.
- Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores an antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Úlcera péptica /hemorragia gastrointestinal activa o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados).
- Pacientes con enfermedad de Crohn activa.
- Pacientes con colitis ulcerosa activa.
- Pacientes con disfunción renal severa (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).
- Pacientes con alteración hepática severa (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).
- 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.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Riesgos gastrointestinales

Hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones: Durante el tratamiento con anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), 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 de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINE, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación (ver sección 4.3), y en los ancianos. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor posible. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento

concomitante con agentes protectores (p.e. 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 anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos, y los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico (ver sección 4.5). Asimismo, se debe mantener cierta precaución en la administración concomitante es corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

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

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

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 cardiaca (clasificación I de NYHA), ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE.

Los 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 al día) 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 ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, hábito tabáquico) sólo se deben tratar con diclofenaco tras una cuidadosa consideración. Dado que los riesgos cardiovasculares de diclofenaco pueden incrementarse con las 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.

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 AINE (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 Di-retard antes los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

Se debe evitar la administración concomitante de Di-retard con otros AINE incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (Coxib).

Las reacciones adversas pueden reducirse si se utiliza la menor dosis eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

Al igual que con otros antiinflamatorios no esteroideos, en casos raros, pueden aparecer reacciones alérgicas, inclusive reacciones anafilácticas o anafilactoides, aunque no haya habido exposición previa a diclofenaco. 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 antiinflamatorios no esteroideos, Di-retard puede enmascarar los signos y síntomas de una infección debido a sus propiedades farmacodinámicas.

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 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 hepáticas

Diclofenaco puede 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 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 que 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, se deberá tener especial precaución en los pacientes con función cardíaca o renal alteradas, antecedentes de hipertensión, en personas de edad avanzada, en los pacientes que estén 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 Contraindicaciones). Por lo tanto, como medida cautelar, se recomienda controlar la función renal cuando se administre Di-retard en tales casos. El cese del tratamiento suele ir seguido de la recuperación hasta el estado previo al mismo.

Efectos hematológicos

Durante el tratamiento prolongado con Di-retard, es aconsejable, como con otros antiinflamatorios no esteroideos, efectuar recuentos hemáticos.

Como otros antiinflamatorios no esteroideos, Di-retard puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria. Los pacientes con problemas de hemostasia deben ser cuidadosamente controlados.

Uso en ancianos

Los ancianos sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINE y concretamente hemorragias y perforaciones gastrointestinales que pueden ser mortales.

4.5. Interacción 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.
- **Diuréticos y fármacos antihipertensivos:** Como otros antiinflamatorios no esteroideos, 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. 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. El tratamiento concomitante con fármacos ahorradores de potasio puede asociarse con una hiperpotasemia, lo cual hace necesaria la monitorización frecuente de los niveles séricos de potasio (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).
- **Otros antiinflamatorios no esteroideos y corticosteroides:** La administración simultánea de diclofenaco y otros antiinflamatorios no esteroideos o corticosteroides puede aumentar la frecuencia de aparición de efectos indeseados gastrointestinales (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).
- **Anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios:** Los AINE pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes de tipo dicumarínico (ver sección 4.4). Los antiagregantes plaquetarios aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4). Se recomienda precaución dado que la administración concomitante podría aumentar el riesgo de hemorragia. 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 corticoides también pueden aumentar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinales (ver sección 4.4)

- 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, ha habido informes aislados de efectos tanto hipo- 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:** Se recomienda precaución cuando se administren agentes antiinflamatorios no esteroideos 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 fármacos antiinflamatorios no esteroideos pueden 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 antiinflamatorios no esteroideos.

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 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. Durante el primer y segundo trimestre de la gestación, Di-retard no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza Di-retard 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 ductus arteriosus e hipertensión pulmonar).
- Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo-hidroamniosis.
- 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, Di-retard está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver sección 4.3).

Lactancia

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

Fertilidad

El uso de Di-retard 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 una investigación de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes que experimenten trastornos visuales, mareos, vértigo, somnolencia u otros trastornos del sistema nervioso central, mientras estén en tratamiento con Di-retard 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 Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se ha observado menos frecuentemente la aparición de gastritis.

Las reacciones adversas (Tabla 1) están ordenadas según su frecuencia, la más frecuente primero, utilizando la siguiente clasificación: frecuentes ($\geq 1/100$), $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$), $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$), $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) incluyendo casos aislados. Las siguientes reacciones adversas incluyen las comunicadas tanto con Di-retard como con otras formas farmacéuticas de diclofenaco tanto en tratamientos a corto como a largo plazo.

Tabla 1

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:	Edema angioneurótico (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 aséptica, trastornos del gusto, accidente cerebrovascular.
Trastornos oculares	
Muy raras	Alteraciones visuales, visión borrosa, diplopia.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes	Vértigo.
Muy raras	Tinnitus, alteración del oído.

Trastornos cardíacos

Se han notificado edema, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca en asociación con el tratamiento con AINE.

Muy raras	Palpitaciones, dolor torácico, fallo cardíaco, infarto de miocardio.
-----------	--

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, anorexia.
------------	--

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, estenosis intestinales de tipo diafragmático, 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.
----------------	-----------------------

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes	Erupción.
------------	-----------

Raras	Urticaria.
-------	------------

Muy raras	Reacciones ampollas incluyendo el Síndrome de Stevens Jonson y la Necrolisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell), eccema, eritema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, pérdida de cabello, reacción de fotosensibilidad, púrpura, púrpura alérgica, prurito.
-----------	--

Trastornos renales y urinarios

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Raras	Edema.
-------	--------

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. (ver secciones 4.3 y 4.4 sobre Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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 a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

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 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 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.

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 sódico, sustancia activa de Di-retard, 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 Di-retard 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, Di-retard alivia y reduce la tumefacción inflamatoria y el edema traumático.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La disponibilidad sistémica del diclofenaco de los comprimidos de Di-retard es en promedio de un 82% respecto a la que se alcanza con la misma dosis de comprimidos gastroresistentes, 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 los comprimidos de Di-retard, las C_{max} alcanzadas son menores que las obtenidas con los comprimidos gastroresistentes.

Las concentraciones máximas medias de 0.5 microgramos/ml ó 0.4 microgramos/ml (1.6 micromol/l ó 1,25 micromol/l) se alcanzan en promedio a las 4 horas de la administración de 1 comprimido de Di-retard 100 mg.

Los alimentos no ejercen una influencia clínicamente relevante sobre la absorción ni la disponibilidad sistémica de Di-retard.

Por otra parte, se registran concentraciones plasmáticas medias de 13 ng/ml (40 nmol/l), al cabo de 24 horas (16 horas) de administrar Di-retard 100 mg.

Las concentraciones son aprox. 22 ng/ml ó 25 ng/ml (70 nmol/l u 80 nmol/l) durante el tratamiento con Di-retard 100 mg una vez al día.

Las concentraciones plasmáticas son directamente proporcionales a la dosis.

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.

Metabolismo

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 son en gran parte convertidos a 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 virtualmente inactivo.

Aproximadamente el 60% de la dosis absorbida 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.

Características en pacientes

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 hidroxilados 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. 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 (ver apartado 4.6 embarazo).

Diclofenaco no influyó en la fertilidad de los animales genitores (ratas) ni en el desarrollo pre-, peri- y postnatal de las crías. Sin embargo el diclofenaco puede alterar la fertilidad en mujeres (ver apartado de fertilidad 4.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Talco, etilcelulosa, polivinilpirrolidona, estearato magnésico, hidroxipropilcelulosa, dietilftalato y dióxido de titanio.

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

Comprimidos de 100 mg: 5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Comprimidos de 100 mg: Proteger del calor y de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Comprimidos de 100 mg: envase con 20 comprimidos. Envase blíster de Aluminio/PVC.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Sin instrucciones especiales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Llorens, S.L.
c/ Ciudad de Balaguer, 7-11
08022 Barcelona.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Di-retard 100 mg comprimidos de liberación modificada: 59.205.

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Di-retard 100 mg comprimidos de liberación modificada: 15/11/93.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2019