

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dolotren 50 mg comprimidos gastrorresistentes.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido gastrorresistente contiene 50 mg de diclofenaco sódico.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido gastrorresistente.

Comprimidos de color amarillo y ligeramente convexos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

Como recomendación general, la dosis deberá ajustarse individualmente en función de la respuesta del paciente.

Las reacciones adversas se pueden minimizar utilizando la dosis eficaz más baja durante el período de tratamiento más corto posible para controlar los síntomas (ver sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Posología

Adultos

En casos leves, así como en tratamientos prolongados, generalmente son 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 50-200 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 más.

Población pediátrica

Debido a la dosis de Dolotren 50 mg no se recomienda su uso en niños ni adolescentes menores de 14 años.

Población de edad avanzada

La farmacocinética de diclofenaco 50 mg 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 otro fármaco antiinflamatorio no esteroideo, con diclofenaco deberán adoptarse precauciones en el tratamiento de estos pacientes que, por lo general, son más propensos a los efectos secundarios y 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

Diclofenaco está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3). No se han realizado 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 insuficiencia renal leve a moderada (ver sección 4.3 y 4.4).

Pacientes con alteración hepática

Diclofenaco está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3). No se han realizado 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 4.3 y 4.4).

Forma de administración

Los comprimidos gastrorresistentes no deben ser fraccionados ni masticados. Se deben tragar enteros, con un poco de agua y preferentemente antes de las comidas.

Para conseguir la dosis individual más adecuada a cada paciente puede ser necesario recurrir a la utilización de otras presentaciones conteniendo el mismo principio activo que se ajusten mejor a las necesidades individuales.

4.3. Contraindicaciones

No debe administrarse Dolotren 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 antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), Dolotren 50 mg comprimidos gastrorresistentes 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 con anti-inflamatorios no esteroideos (AINE).
- Úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados).
- Insuficiencia cardíaca congestiva establecida (clasificación II-IV de NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.
- Pacientes con enfermedad de Crohn activa.
- Pacientes con colitis ulcerosa activa.
- Pacientes con disfunción renal grave (ver sección 4.4).
- Pacientes con alteración hepática grave (ver sección 4.4).
- Pacientes con desórdenes de la coagulación.
- Pacientes en el tercer trimestre de la gestación.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

Al igual que con otros AINE, también pueden producirse reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas o anafilactoides, en casos raros con diclofenaco cuando no ha habido exposición previa al fármaco. 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.

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 de 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 Dolotren, 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 4.8).

Los AINE, incluido el diclofenaco, puede 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 y 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.

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.

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) sólo se deben tratar con diclofenaco tras una cuidadosa consideración. 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 lo 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 Dolotren ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

Riesgos de reacciones hepáticas

Los AINEs, diclofenaco incluido, pueden producir una elevación de los enzimas hepáticos. Durante el tratamiento prolongado con diclofenaco y en los pacientes con insuficiencia hepática 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 producen 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 renales

Debido a que se han comunicado casos de retención de líquidos y edema asociado al tratamiento con AINEs, incluido el diclofenaco, se deberá tener especial precaución en los pacientes con función cardiaca o renal alteradas, antecedentes de hipertensión, en personas de edad avanzada, en los pacientes que estén siendo tratados al mismo tiempo con diuréticos, o con otros medicamentos que puedan afectar la función renal de forma significativa y en aquéllos 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 cautelar, se recomienda controlar la función renal cuando se administre Dolotren en tales casos y en tratamientos durante tiempo prolongado. El cese del tratamiento suele ir seguido de la recuperación hasta el estado previo al mismo.

Efectos hematológicos

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

Como otros antiinflamatorios no esteroideos, Dolotren (diclofenaco) puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria. Los pacientes con problemas de hemostasia deben ser cuidadosamente controlados.

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 (angioedema) 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.

Precauciones especiales de empleo

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

Al igual que otros antiinflamatorios no esteroideos, Dolotren puede enmascarar los signos y síntomas de una infección debido a sus propiedades farmacodinámicas.

En los pacientes sometidos a tratamiento durante tiempo prolongado, es conveniente realizar exámenes hemáticos periódicos y controlar las funciones hepática y renal como medida de precaución.

Uso en pacientes de edad avanzada

Los ancianos sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINEs, y concretamente hemorragias y perforación gastrointestinales, que pueden ser mortales (ver sección 4.2).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- *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 la concentración plasmática 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. betabloqueantes, 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 diuréticos y de IECA debido al aumento de riesgo de nefrotoxicidad.

- *Fármacos que pueden causar una hiperpotasemia*: Como otros antiinflamatorios no esteroideos, Dolotren puede disminuir la acción de los diuréticos. El tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio puede asociarse con una hiperpotasemia, lo cual hace necesaria la vigilancia frecuente de los niveles séricos de potasio (ver sección 4.4).

- *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). La administración simultánea de ácido acetilsalicílico y diclofenaco sódico reduce la biodisponibilidad de éste último.

Los corticoides también pueden aumentar el riesgo de úlcera o sangrado 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 4.4). 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 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 procederá con precaución cuando se administren agentes antiinflamatorios 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 del mismo.

- *Ciclosporina*: Debido a los efectos de los agentes antiinflamatorios no esteroideos sobre las prostaglandinas renales, puede producirse un aumento de la nefrotoxicidad de la ciclosporina. 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 (como sulfpirazona y voriconazol), que incrementan significativamente las concentraciones plasmáticas del diclofenaco debido a la inhibición del metabolismo del diclofenaco.

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

- *Misoprostol*: Se puede ver potenciada la toxicidad con antiinflamatorios no esteroideos.

- *Alcohol*: 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.

- *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.

- *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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Como otros antiinflamatorios no esteroideos, 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 están siendo sometidas a una investigación de fertilidad, se debe considerar la suspensión de este medicamento.

Embarazo

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. Durante el primer y segundo trimestres 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 trimestres 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 cardíaco-pulmonar (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. Consecuentemente, diclofenaco 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 lo tanto no deberá administrarse diclofenaco durante la lactancia para evitar efectos indeseados en el lactante.

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 diclofenaco, deberán evitar conducir automóviles o manejar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas que se observan con mayor 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 se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo defrecuencia: frecuentes ($\geq 1/100$) a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$) a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$) a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) incluyendo casos aislados.

Las siguientes reacciones adversas incluyen las comunicadas tanto con Dolotren comprimidos gastroresistentes como con otras formas farmacéuticas de diclofenaco, tanto en tratamientos a corto como a largo plazo.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Hipersensibilidad anafiláctica y reacciones sistémicas anafilactoides, incluyendo hipotensión y shock.

Muy raras: Edema angioneurótico (incluido edema facial).

Trastornos psiquiátricos

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

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefaleas, mareos.

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, diplopía.

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 (incluida disnea).

Muy raras: Neumonitis.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia, anorexia.

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

Muy raras: Colitis (inclusive colitis hemorrágica y exacerbación de colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn), estomatitis, glositis, trastornos esofágicos, estenosis intestinales de tipo diafragmático, estreñimiento, pancreatitis, aftas bucales.

Con 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: Erupciones cutáneas.

Raras: Urticaria.

Muy raras: Reacciones ampollas incluyendo el Síndrome de Stevens Johnson y la necrolisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), eccema, eritema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, pérdida del cabello, reacción de fotosensibilidad, púrpura, púrpura alérgica, prurito.

Trastornos renales y urinarios

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Raras: Edema.

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 (ver sección 4.3 y 4.4).

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 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, mareo, tinnitus o convulsiones. En caso de sobredosis significativa es posible que se produzca fallo renal agudo y daño hepático.

Conducta urgente a seguir

El tratamiento de la intoxicación (sobredosis aguda) por AINEs, incluido el diclofenaco es fundamentalmente sintomático y de soporte. Estas medidas se deben aplicar en el caso de complicaciones como hipotensión, fallo renal, convulsiones, trastorno gastrointestinal y depresión respiratoria .

Los tratamientos específicos (diuresis forzada, diálisis o hemoperfusión) para la eliminación de los AINEs, incluido el diclofenaco, son probablemente poco útiles a causa de su elevada tasa de fijación proteica y de 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: Antiinflamatorios y antireumáticos, no esteroideos. Derivados de ácido acético y sustancias relacionadas. *Código ATC:* M01AB05.

Mecanismo de acción

Diclofenaco sódico, es un compuesto no esteroideo con 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 de diclofenaco proporcionan una respuesta clínica caracterizada por una marcada mejoría de los signos y síntomas, tales como dolor en reposo, dolor en movimiento, rigidez matinal, tumefacción de las articulaciones, así como por una mejora de la capacidad funcional.

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

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

Diclofenaco se absorbe completamente a partir de los comprimidos gastroresistentes tras su paso por el estómago. Aunque la absorción es rápida, su efecto se retrasa debido al recubrimiento entérico del comprimido.

Las concentraciones plasmáticas son directamente proporcionales a la dosis. La concentración plasmática máxima media de 1,5 microgramos/ml (5 micromol/l) se alcanza en promedio a las dos horas de la ingestión de un comprimido de 50 mg. Tras la ingestión de un comprimido 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 las proteínas séricas, 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.

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 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 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 glucurónico de la molécula intacta y como metabolitos, la mayoría de los cuales son también convertidos a conjugados glucurónicos. Menos del 1% se excreta como sustancia inalterada.

El resto de la dosis se elimina en forma de metabolitos a través de la bilis con las heces.

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 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 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).

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina,
Carboximetilalmidón sódico de patata,
Estearato de magnesio,
Eudragit (Metacrilatos Poliméricos),
Laca de amarillo de quinoleína (E104),
Talco,
Polietilenglicol 6000.

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requieren condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Se presenta en 4 blisters PVC-aluminio conteniendo 40 comprimidos gastrorresistentes.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

FAES FARMA, S.A.
C/ Máximo Aguirre, 14
48940 – Leioa (Vizcaya)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

57.202

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

Fecha de la primera autorización: 04-febrero-1987
Fecha de la última revalidación: 31-mayo-2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2019