

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dolotren 100 mg supositorios.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada supositorio contiene 100 mg de diclofenaco sódico.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada supositorio contiene 7,23 mg de sodio (procedente del diclofenaco sódico).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Supositorios de color blanco con superficie homogénea.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático del dolor de intensidad leve a moderado asociado a:

- artritis reumatoide
- espondilitis anquilosante
- artrosis
- cólico renal
- ataque agudo de gota
- dismenorrea primaria
- dolor musculoesquelético
- inflamaciones y tumefacciones post-traumáticas
- reumatismo de partes blandas

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 periodo de tratamiento más corto posible para controlar los síntomas (ver sección 4.4).

No debe administrarse por vía oral, solamente para uso rectal.

Posología

Adultos

Se recomienda administrar un supositorio (100 mg) diario al acostarse. Si fuesen necesarias dosis más altas, se administrarán comprimidos de 50 mg.

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

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada (de más de 65 años)

La farmacocinética de Dolotren 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. En concreto, se recomienda emplear la dosis mínima eficaz en estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia 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 4.4).

Pacientes con insuficiencia 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 4.4).

Forma de administración

Los supositorios se han de administrar por vía rectal y es conveniente usarlos antes de acostarse o después de la evacuación fecal.

4.3. Contraindicaciones

No debe administrarse Dolotren 100 mg supositorios en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Al igual que otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), diclofenaco está también contraindicado en pacientes en los que la administración de ácido acetilsalicílico u otros AINEs haya desencadenado ataques de asma, urticaria o rinitis aguda (ver sección 4.4 y 4.8).
- Pacientes con enfermedad de Crohn activa (ver sección 4.4).
- Pacientes con colitis ulcerosa (ver sección 4.4).
- Pacientes con disfunción renal grave (ver sección 4.4).
- Pacientes con alteración hepática grave (ver sección 4.4).
- Pacientes con desórdenes de la coagulación (ver sección 4.4).
- Pacientes con proctitis.
- Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) (ver sección 4.4).

- Úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados) (ver sección 4.4).
- Insuficiencia cardíaca congestiva establecida (clasificación II-IV de NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.
- Pacientes en el tercer trimestre de la gestación (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

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 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 de edad avanzada frágil o con bajo peso corporal, donde se recomienda utilizar la dosis menor efectiva.

Al igual que con otros AINEs, con diclofenaco, en casos raros, pueden aparecer reacciones alérgicas, inclusive reacciones anafilácticas o anafilactoides, aunque no haya habido exposición previa al medicamento.

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

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

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, 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, úlcera o perforación, es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación (ver sección 4.3). En los pacientes de edad avanzada aumenta la frecuencia de reacciones adversas de los AINEs en especial hemorragias gastrointestinales y perforación, que pueden terminar en muerte. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor efectiva. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (p.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 corticoides sistémicos, anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos, los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico, antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ver sección 4.5).

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 cardíaca congestiva (clasificación I de NYHA) y los pacientes con factores de riesgo cardiovascular (p.ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, hábito tabáquico) solo se deben tratar con diclofenaco tras una cuidadosa consideración. 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 Necrólisis 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 (diclofenaco) ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

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 urgencia). Esto también es aplicable a pacientes que son alérgicos a otras sustancias, p.ej. con reacciones cutáneas, prurito o urticaria.

Riesgos de reacciones hepáticas

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

Los AINEs, diclofenaco incluido, pueden producir una elevación de los enzimas hepáticos. Durante el tratamiento prolongado con diclofenaco debería controlarse la función hepática como medida de precaución. Si las pruebas de función hepática muestran anormalidades que persisten o empeoran, si aparecen signos y síntomas clínicos de desarrollo de enfermedad hepática, o si se 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. El cese del tratamiento suele ir seguido de la recuperación hasta el estado previo al mismo.

Efectos hematológicos

Durante el tratamiento prolongado con diclofenaco, es aconsejable, como 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.

Uso en pacientes de edad avanzada

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

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.

Dolotren 100 mg supositorios contiene sodio (procedente del diclofenaco sódico)

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por supositorio; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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.
- *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. betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), puede disminuir su acción antihipertensiva debido a la inhibición de la síntesis de

prostaglandinas. Por tanto, el tratamiento deberá administrarse con precaución y los pacientes, especialmente los de edad avanzada, deberán controlar periódicamente su presión arterial. Los pacientes deberán estar convenientemente hidratados y deberá considerarse el control de la función renal después de instaurar el tratamiento concomitante y de forma periódica después, particularmente en el caso de 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 frecuencia de 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 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 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 (sulfonpirazona y 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 potenciar 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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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, 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 entre el 1% y el 1,5% aproximadamente. Parece que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, se ha observado un aumento de pérdidas pre- y post implantación y una mayor letalidad embriofetal, cuando se les administra inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. Además, se ha notificado una mayor incidencia de malformaciones, como malformaciones cardiovasculares, en los animales a los que se les ha administrado un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el periodo de la organogénesis.

A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de diclofenaco puede provocar oligohidramnios como resultado de una disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y habitualmente es reversible mediante la interrupción de este. No se debe administrar diclofenaco durante el primer y el segundo trimestre del embarazo, a no ser que se considere estrictamente necesario.

Si se utiliza (diclofenaco) mujeres que desean quedarse embarazadas, o durante el primer o el segundo trimestre del embarazo, la dosis y la duración del tratamiento deben reducirse lo máximo posible.

Deberá considerarse llevar a cabo un control prenatal en busca de indicios de oligohidramnios tras la exposición al diclofenaco durante varios días desde la semana gestacional 20 en adelante. El tratamiento con diclofenaco deberá interrumpirse en caso de hallarse oligohidramnios.

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 oligohidramnios (véase más arriba).

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, el diclofenaco, como AINE, 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 lo tanto, no deberá administrarse diclofenaco durante la lactancia para evitar efectos indeseados en el lactante.

Fertilidad

Como con otros AINEs, el uso de Dolotren (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 un estudio de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de diclofenaco sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, los pacientes que experimenten trastornos visuales, mareos, vértigo, somnolencia u otros trastornos del sistema nervioso central, mientras estén en tratamiento con Dolotren, 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 (de ensayos clínicos y/o notificaciones espontáneas o referencias bibliográficas se clasifican por órganos y sistemas MedDRA, por orden de frecuencias, 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 ($< 1/10000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las siguientes reacciones adversas incluyen las comunicadas tanto con Dolotren supositorios 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 anafilactoides, incluyendo hipotensión y shock.

Muy raras: Angioedema (incluido 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 (disgeusia), accidente cardiovascular.

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

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, disminución del apetito.

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

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

Con frecuencia no conocida: Colitis isquémica.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Aumento de las transaminasas séricas.

Raras: Hepatitis con o sin ictericia, alteración hepática.

Frecuencia no conocida: Hepatitis fulminante, necrosis hepática, insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupciones cutáneas.

Raras: Urticaria.

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

Trastornos renales y urinarios

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Irritación en el lugar de aplicación.

Raras: Edema.

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 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.

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.

Los tratamientos específicos (diuresis forzada, diálisis o hemoperfusión) para la eliminación de los AINEs, incluido el diclofenaco, son probablemente poco útiles debido a su elevada tasa de fijación proteica y a su extenso metabolismo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiinflamatorios y antirreumáticos, no esteroideos, derivados del ácido acético y sustancias relacionadas; *código ATC*: M01AB05 Diclofenaco.

Mecanismo de acción

Diclofenaco sódico, (sustancia activa de Dolotren) 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 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.

Población pediátrica

Existe poca experiencia en estudios clínicos sobre el uso de diclofenaco en pacientes pediátricos con artritis reumatoide juvenil/ artritis idiopática juvenil (JRA/JIA). En un estudio aleatorizado, doble ciego de 2 semanas de duración y en grupos paralelos, realizado en niños entre 3 y 15 años con JRA/JIA, se comparó la eficacia y seguridad de 2-3 mg/Kg de diclofenaco con ácido acetil salicílico (ASS, 50-100 mg/kg/día) y

con placebo, 15 pacientes en cada grupo. En la evaluación global, 11 de 15 pacientes tratados con diclofenaco, 6 de 12 con aspirina y 4 de 15 con placebo, mostraron mejoría, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). El número de articulaciones dolorosas disminuyó con diclofenaco y ASS, pero aumentó con placebo. En un segundo estudio aleatorizado, doble ciego de 6 semanas de duración, de grupos paralelos en niños entre 4 y 15 años con JRA/JIA, la eficacia de diclofenaco (dosis diaria 2-3 mg/Kg, n=22) resultó comparable a la de indometacina (dosis diaria 2-3 mg/kg, n=23).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Diclofenaco se absorbe rápidamente a partir de los supositorios, aunque la velocidad de absorción es menor que a partir de los comprimidos entéricos.

Tras la administración de supositorios de 50 mg se alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas en promedio al cabo de una hora, pero las concentraciones máximas por unidad de dosis son aproximadamente dos tercios que las que se alcanzan tras administración de los comprimidos entéricos.

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 plasmáticas, principalmente a albúmina (99,4%). El volumen aparente de distribución calculado es de 0,12-0,17 l/kg.

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

En una madre lactante, se han detectado bajas concentraciones de diclofenaco en leche materna (100 ng/ml). La cantidad estimada que el lactante podría haber ingerido tras mamar sería equivalente a 0,03 mg/Kg/dosis diaria (ver sección 4.6).

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

Eliminación

El aclaramiento sistémico total del diclofenaco del plasma es de 263 ± 56 ml/min (valor medio \pm DS).

La semivida terminal en plasma es de 1 – 2 horas. Cuatro de los metabolitos, incluyendo los dos activos, tienen también semividas plasmáticas cortas de 1 – 3 horas. Uno de los metabolitos, el 3'-hidroxi-4'-metoxidiclofenaco tiene una semivida plasmática mucho más larga. Sin embargo, este metabolito es prácticamente inactivo.

Aproximadamente el 60% de la dosis administrada se excreta con la orina como conjugado glucurónido de la molécula intacta y como metabolitos, la mayoría de los cuales son también convertidos a conjugados

glucurónidos. Menos del 1% se excreta como sustancia inalterada. El resto de la dosis se elimina en forma de metabolitos a través de la bilis con las heces.

Linealidad

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 de los metabolitos hidroxí son unas cuatro veces más elevados que en sujetos sanos. Sin embargo, los metabolitos se excretan finalmente a través de la bilis.

En 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. En los estudios preclínicos estándar en animales no hubo evidencia de potencial teratogénico 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 postnatal de las crías no se vio afectado. Sin embargo el diclofenaco puede alterar la fertilidad en mujeres (ver apartado 4.6 fertilidad).

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 FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Triglicéridos de ácidos grasos saturados.

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase con 12 supositorios situados en 2 tiras de PVC opaco de color blanco con alvéolos.

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.
Autonomia Etorbidea, 10
48940 Leioa (Bizkaia)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

57.203

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

Fecha de la primera autorización: 4-febrero-1987

Fecha de la última revalidación: 31-mayo-2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): <http://www.aemps.gob.es/> .