

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diclofenaco ratiopharm 30 mg/g gel

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada gramo de gel contiene diclofenaco en forma de 30 mg de diclofenaco sódico

#### Excipiente con efecto conocido

Cada gramo de gel contiene 10 mg de alcohol bencílico.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Gel

Gel claro, transparente, incoloro o de color amarillo pálido.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Para el tratamiento de la queratosis actínica.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

###### *Adultos*

Diclofenaco ratiopharm se aplica localmente sobre el área afectada dos veces al día. La cantidad necesaria depende del tamaño del área afectada. Por lo general, se aplican 0,5 gramos de gel (lo que corresponde al tamaño de un guisante) sobre un área afectada de 5 cm x 5 cm de superficie. La cantidad diaria máxima de 8 gramos de gel permite el tratamiento simultáneo de una superficie cutánea de hasta 200 cm<sup>2</sup>.

La duración habitual del tratamiento es de 60 a 90 días. La eficacia máxima se ha observado en tratamientos de una duración próxima al periodo superior en este rango. La cicatrización completa de la lesión o las lesiones o el efecto terapéutico óptimo pueden no ser observados hasta 30 días después de la finalización de la terapia.

*Pacientes de edad avanzada* Puede aplicarse la dosis habitual en adultos.

###### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y la eficacia del medicamento en niños y adolescentes.

La queratosis actínica es una enfermedad que no suele darse en la población pediátrica, por lo que no se ha estudiado en estos pacientes. Por este motivo, no se ha establecido una recomendación posológica ni indicaciones para el uso de este medicamento en niños y adolescentes.

##### Forma de administración

Uso cutáneo.

El gel debe ser aplicado suavemente en la piel.

### 4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Debido a las reacciones cruzadas, el gel no debe usarse en pacientes que han sufrido reacciones de hipersensibilidad, tales como síntomas de asma, rinitis alérgica o urticaria, al ácido acetilsalicílico u otros agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINES)
- Durante el tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6.)

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La probabilidad de que se produzcan efectos adversos sistémicos tras la aplicación tópica del medicamento es muy pequeña en comparación con la frecuencia de efectos adversos en el uso oral de diclofenaco, debido a la baja absorción sistémica con Diclofenaco ratiopharm.. Sin embargo, la posibilidad de eventos adversos sistémicos por la aplicación de diclofenaco tópico no puede excluirse si el gel se usa en áreas extensas de la piel y durante un período prolongado.

Este medicamento debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes de hemorragia y/o úlcera gastrointestinal activa o insuficiencia cardíaca, hepática o renal, dado que se han descrito casos aislados de reacciones adversas sistémicas consistentes en alteraciones renales en el tratamiento con antiinflamatorios tópicos.

Los AINES pueden interferir en la función plaquetaria. Aunque la probabilidad de que se produzcan reacciones adversas sistémicas es muy baja, se debe tener precaución a la hora de usar el producto en pacientes con hemorragia intracraneal y diátesis hemorrágica.

Durante el tratamiento debe evitarse la exposición directa a la radiación solar, incluidos los solarium. Si se produjeran reacciones cutáneas de sensibilidad, se debe interrumpir el tratamiento.

**Este medicamento** no debe aplicarse sobre heridas en la piel, infecciones o dermatitis exfoliativa. Evitar el contacto con los ojos y las mucosas y no ingerir.

Si se desarrolla una erupción cutánea generalizada tras la aplicación del gel, interrumpir el tratamiento.

El gel de diclofenaco tópico puede usarse con vendas no oclusivas. No debe aplicarse un vendaje oclusivo hermético.

#### Excipientes

Este medicamento contiene 5 mg de alcohol bencílico en 0,5 g, lo que es equivalente a 10 mg/g. El alcohol bencílico puede causar reacciones alérgicas.

### 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Puesto que la absorción sistémica de diclofenaco a partir de una formulación tópica es muy baja, es muy poco probable que se produzcan este tipo de interacciones.

### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

#### **Embarazo:**

La concentración sistémica de diclofenaco es menor tras la administración tópica, en comparación con las formulaciones orales. Según la experiencia con el tratamiento con AINES de captación sistémica, se recomienda lo siguiente:

- La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente al embarazo y/o al desarrollo del embrión/feto. Los datos procedentes de estudios epidemiológicos indican un

mayor riesgo de aborto y de malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante los primeros meses de embarazo. El riesgo absoluto de malformaciones cardiovasculares aumentó de menos del 1% a aproximadamente el 1,5%. Se cree que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento.

- En animales, se ha demostrado que la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas aumenta la pérdida preimplantación y postimplantación y la mortalidad embrionaria o fetal. Asimismo, se ha notificado una mayor incidencia de distintas malformaciones, incluidas las cardiovasculares, en animales a los que se administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el período de organogénesis.

Durante el primer y segundo trimestre del embarazo, no debe administrarse diclofenaco a menos que sea absolutamente necesario. Si se utiliza diclofenaco en mujeres que intentan quedarse embarazadas, o durante el primer y segundo trimestre del embarazo, la dosis debe ser la más baja posible (ver sección 4.2).

Durante el tercer trimestre del embarazo, 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 oligohidramnios.

A la madre y en el recién nacido, al final del embarazo: :

- Posible prolongación del tiempo de hemorragia, un efecto antiagregante que puede producirse incluso a dosis muy bajas.
- Inhibición de las contracciones uterinas dando lugar a un parto retardado o prolongado.

Por lo tanto, diclofenaco está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3).

#### ***Lactancia:***

Al igual que otros AINES, diclofenaco pasa a la leche materna en pequeñas cantidades. No obstante, a las dosis terapéuticas recomendadas del medicamento no se prevé ningún efecto sobre el lactante. Debido a la ausencia de estudios controlados en mujeres en período de lactancia, el medicamento solo debe utilizarse durante la lactancia bajo recomendación de un profesional sanitario. En este caso, Diclofenaco ratiopharm no debe aplicarse en los pechos de madres en período de lactancia, en zonas extensas de piel ni durante un período de tiempo prolongado.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La administración cutánea de diclofenaco no afecta a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

#### **4.8. Reacciones adversas**

Las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia incluyen reacciones cutáneas, como p. ej. dermatitis de contacto, eritema y erupción o reacciones en la zona de aplicación, tales como inflamación, irritación, dolor y vesiculación. En los estudios no se observó ningún aumento o patrón específico de reacción relacionados con la edad.

Las reacciones adversas (Tabla 1) se clasifican en función de la frecuencia, las más frecuentes primero, según la clasificación siguiente: muy frecuentes ( $>1/10$ ); frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ); poco frecuentes (de  $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ); raras (de  $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ); muy raras ( $<1/10.000$ ); frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Frecuentes (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Poco frecuentes (<math>\geq 1/1000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Raras (<math>\geq 1/10000</math>, <math>&lt; 1/1000</math>)</b>	<b>Muy raras (<math>&lt; 1/10000</math>)</b>	<b>No conocida</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>				Erupción pustular	
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>				La aplicación tópica de grandes cantidades puede dar lugar a efectos sistémicos, incluyendo todo tipo de hipersensibilidades (como urticaria, edema angioneurótico).	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Hiperestesia, hipertonía, parestesia localizada				
<b>Trastornos oculares</b>	Conjuntivitis	Dolor ocular, trastornos del lagrimeo			
<b>Trastornos vasculares</b>		Hemorragia			
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				Asma	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		Dolor abdominal, diarrea, náuseas		Hemorragia gastrointestinal	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Dermatitis (incluida la dermatitis de contacto), eccema, piel seca, eritema, edema, prurito, erupción, exantema escamoso, hipertrofia cutánea, úlcera cutánea, erupción vesicular	Alopecia, edema facial, erupción maculopapular, seborrea	Dermatitis ampollosa	Reacción de fotosensibilidad	Sensación de quemazón en el lugar de aplicación
<b>Trastornos</b>				Insuficiencia	

<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Frecuentes (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Poco frecuentes (≥1/1000, &lt;1/100)</b>	<b>Raras (≥1/10000, &lt;1/1000)</b>	<b>Muy raras (&lt;1/10000)</b>	<b>No conocida</b>
<b>renales y urinarios</b>				renal	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Reacciones en la zona de aplicación (incluyendo inflamación, irritación, dolor, parestesias, vesículas en la zona de aplicación)				

Se han observado casos de decoloración temporal del pelo en la zona de aplicación. Este efecto suele desaparecer al interrumpirse el tratamiento.

En patch tests realizados en pacientes tratados previamente se observó una probabilidad de dermatitis alérgica de contacto por sensibilización (tipo IV) del 2,18% causada por diclofenaco de relevancia clínica desconocida hasta ahora. No es probable la reacción cruzada con otros AINES. En determinaciones en suero en más de 100 pacientes no se observó la presencia de anticuerpos anti-diclofenaco del tipo I.

#### 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**

Debido a la baja absorción sistémica de diclofenaco, es extremadamente improbable que se produzca una sobredosis como resultado del uso tópico. No obstante, la piel debe enjuagarse con agua. No se ha dado ningún caso clínico de ingestión de diclofenaco tópico que ocasionara una sobredosis.

En caso de producirse efectos adversos significativos como resultado de una ingestión accidental (100 g de gel de diclofenaco ratiopharm contienen el equivalente a 3.000 mg de diclofenaco sódico), se adoptarán las medidas terapéuticas generales que suelen aplicarse para el tratamiento de la intoxicación con antiinflamatorios no esteroideos.

Se aplicará un tratamiento sintomático y de soporte de las posibles complicaciones, como p. ej. insuficiencia renal, convulsiones, irritación gastrointestinal y depresión respiratoria. Debe considerarse el lavado gástrico y el uso de carbón activado, especialmente poco después de la ingestión.

Es probable que los tratamientos específicos como la diálisis y la diuresis forzada no surtan efecto a la hora de eliminar los AINES por su alto grado de unión a las proteínas.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: dermatológicos: otras preparaciones dermatológicas: otros dermatológicos.

Código ATC: D11 AX18

Mecanismo de acción:

Diclofenaco es un medicamento antiinflamatorio no esteroideo. El mecanismo de acción de diclofenaco en la queratosis actínica no es conocido, pero puede estar relacionado con la inhibición del ciclo de la ciclooxigenasa resultando en una reducción de la síntesis de la prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). Además, la inmunohistoquímica en biopsias de piel reveló que los efectos clínicos de diclofenaco en la queratosis actínica se deben sobre todo a efectos antiinflamatorios, antiangiogénicos y, posiblemente, antiproliferativos y a mecanismos inductores de la apoptosis.

#### Efectos farmacodinámicos:

El gel de diclofenaco ha demostrado eliminar lesiones de queratosis actínica con un efecto terapéutico máximo visible a los 30 días de la finalización del tratamiento.

#### Eficacia clínica y seguridad

Los datos de tres ensayos clínicos aleatorizados, a doble ciego y patrocinados por compañías, en los que se utilizó diclofenaco gel como grupo comparativo (estudios 0908, 1004 y 0702) aportan más pruebas sobre la eficacia de diclofenaco gel en el tratamiento de las lesiones de queratosis actínica (incluidas las lesiones hiperqueratóticas) en varios criterios de valoración.

En especial, el grupo tratado con gel de diclofenaco mostró tasas de aclaramiento histológico de entre el 47,6% y el 54,1%, mientras que para el vehículo fueron de entre el 33,9% y el 42,7%. Se logró un aclaramiento clínico completo de las lesiones de queratosis actínica en un 37,9% y un 23,4% de los pacientes al cabo de 30 (n = 11/29) y 60 días (n = 76/380) tras el tratamiento.

En un estudio de tres brazos en el que se compararon 5-FU al 0,5%, diclofenaco gel y un vehículo, los dos grupos activos fueron superiores al vehículo en cuanto a las tasas de curación histológica y completa, mientras que 5-FU al 0,5% no fue inferior a diclofenaco gel y mostró un aclaramiento histológico superior en comparación con éste (70,1% frente a 54,1%).

Se notificaron mejoras entre moderadas y significativas en el Índice de Mejora Global del investigador y del paciente tras el tratamiento con diclofenaco gel.

Los datos observacionales del seguimiento de 1 año indican que, tras el tratamiento con diclofenaco gel, se alcanzó un aclaramiento completo del 28,8% y el 36,8% al cabo de 6 y 12 meses después del tratamiento, respectivamente (18,9% y 25,0% con placebo en puntos temporales similares).

Se ha estudiado la eficacia de diclofenaco gel en 32 pacientes (24 con diclofenaco gel, 8 con placebo) que se habían sometido previamente a un trasplante de órgano y ahora su injerto se hallaba estable. Diclofenaco fue superior al vehículo tanto en el aclaramiento completo de las lesiones de queratosis actínica (41% frente a 0%) como en la reducción de la cifra de lesiones (53% frente a 17%).

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

La absorción media a través de la piel oscila entre <1%-12% con una amplia variabilidad interindividual. El grado de absorción depende de la cantidad de la dosis tópica aplicada y del lugar de aplicación.

### Distribución

Diclofenaco se une fuertemente a la albúmina sérica.

### Metabolismo o Biotransformación

En el metabolismo del diclofenaco se producen, en parte, conjugaciones de la molécula intacta, pero principalmente hidroxilaciones simples y múltiples, cuyo resultado son diversos metabolitos fenólicos, la mayoría de los cuales se convierten en conjugados glucurónidos. Dos de estos metabolitos fenólicos son biológicamente activos, pero en mucho menor grado que el diclofenaco. El metabolismo del diclofenaco tras la administración cutánea y oral es similar.

### Eliminación:

El diclofenaco y sus metabolitos se excretan principalmente en la orina. El aclaramiento plasmático del diclofenaco es de  $263 \pm 56$  ml/min (valor medio  $\pm$  desviación estándar) tras la administración oral. La vida media de eliminación plasmática es corta (1 a 2 horas). Los metabolitos también tienen una vida media de eliminación corta de 1 a 3 horas.

### Datos farmacocinéticos en poblaciones de pacientes especiales

Tras la aplicación tópica, la absorción de diclofenaco en epidermis normal y afectada es equiparable, aunque existe una gran variación interindividual. La absorción sistémica del diclofenaco es aproximadamente del 12% de la dosis administrada en pieles afectadas y del 9% en pieles intactas.

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos basados en los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad, y potencial carcinogénico, no mostraron riesgos especiales para los seres humanos más allá de los descritos en otras secciones de la ficha técnica. En estudios realizados en animales, la toxicidad crónica del diclofenaco tras la administración sistémica se manifestó, principalmente, en forma de lesiones gastrointestinales y úlceras. En un estudio de toxicidad de 2 años de duración, ratas tratadas con diclofenaco mostraron un aumento dependiente de la dosis de la oclusión trombótica de los vasos cardíacos.

En estudios con animales de experimentación sobre la toxicidad reproductiva, el diclofenaco administrado sistémicamente provocó la inhibición de la ovulación en conejos, así como la imposibilidad de implantación y el desarrollo embrionario temprano en ratas. El diclofenaco prolongó el período de gestación y la duración del parto. El potencial embriotóxico del diclofenaco se estudió en tres especies animales (rata, ratón y conejo). La muerte fetal y el retraso del crecimiento se produjeron a niveles de dosis maternotóxicos. Según los datos disponibles, el diclofenaco está clasificado como no teratogénico. Las dosis por debajo del umbral maternotóxico no tuvieron ningún efecto sobre el desarrollo posnatal de las crías.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Hialuronato de sodio,  
Alcohol bencílico,  
Éter monometílico de polietilenglicol 350,  
Agua purificada.

### **6.2. Incompatibilidades**

No aplicable

### **6.3. Periodo de validez**

18 meses  
Después de la primera apertura: 6 meses.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25 °C.  
Mantener el tubo herméticamente cerrado para protegerlo de la luz

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Tubo de aluminio sellado con membrana de aluminio y laca interna protectora epoxifenólica y tapón de rosca de polipropileno.

Tamaños de envase: tubos de 25 g, 50 g, 60 g, 90 g y 100 g.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

ratiopharm España S.A.

C/ Anabel Segura, 11 - Edificio Albatros B, 1ª planta.

28108 – Alcobendas. Madrid (España)

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

83055

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

Mayo 2018

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Octubre 2019