

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Akis 25 mg solución inyectable en jeringa precargada
Akis 50 mg solución inyectable en jeringa precargada
Akis 75 mg solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

El principio activo es diclofenaco sódico
Cada jeringa de 1 ml contiene:
25 mg de diclofenaco sódico
50 mg de diclofenaco sódico
75 mg de diclofenaco sódico
Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada.
Solución transparente a transparente ligeramente ámbar.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Mediante inyección intramuscular y subcutánea: este medicamento es eficaz en formas agudas de dolor, incluyendo el cólico renal, las exacerbaciones de artrosis y artritis reumatoide, dolor agudo de espalda, gota aguda, traumatismos agudos y fracturas, y dolor postoperatorio (ver sección 4.3 y 4.4).

Mediante inyección intravenosa en bolo: para el tratamiento o la prevención del dolor postoperatorio en el ámbito hospitalario (ver sección 4.3 y 4.4).

Akis está indicado en adultos. No se recomienda el uso en niños y adolescentes.

4.2. Posología y forma de administración

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

Posología

Adultos

Este medicamento se puede administrar mediante inyección intramuscular, subcutánea o bolo intravenoso. Akis solamente se usa para el tratamiento a corto plazo y no se debe administrar durante más de dos días.

Para el tratamiento del dolor leve y moderado pueden ser suficientes las dosis menores. Puede ser necesaria una dosis de 75 mg para el dolor intenso, como el cólico renal. Excepcionalmente, y en casos graves, se puede administrar una segunda dosis de 75 mg después de 6 horas. No se debe exceder la dosis de 150 mg durante cualquier periodo de 24 horas.

Si es necesaria más de una inyección diaria (hasta una dosis diaria máxima de 150 mg), es aconsejable cambiar la zona de inyección para las inyecciones siguientes. En caso necesario, se puede utilizar una inyección de Akis junto con otras formas farmacéuticas de diclofenaco, sin exceder la dosis máxima diaria de 150 mg.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

Las personas de edad avanzada tienen un riesgo mayor de reacciones adversas graves (ver secciones 4.4 y 5.2). Si un AINE se considera necesario, se debe utilizar la dosis efectiva más baja, y usarse durante el menor periodo de tiempo posible. Durante el tratamiento con AINE, se debe supervisar de forma regular el sangrado gastrointestinal del paciente. La dosis máxima diaria recomendada de Akis es de 150 mg.

Pacientes con insuficiencia renal

La hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD), un excipiente del medicamento, se elimina principalmente mediante filtración glomerular. Por tanto, a los pacientes con insuficiencia renal grave (definida como aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min) no se les debe tratar con Akis (ver sección 4.4 y 5.2). En pacientes con insuficiencia renal se debe utilizar la dosis efectiva menor.

Pacientes con insuficiencia hepática o cardíaca graves

Este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o cardíaca graves (ver sección 4.3). Se recomienda precaución cuando se administre a pacientes con insuficiencia hepática o cardíaca entre leves y moderadas, así como a pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva leve o moderada (ver sección 4.4). Además, los pacientes con factores de riesgo cardiovascular significativos (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, hábito tabáquico) solo se deben tratar con diclofenaco tras una cuidadosa consideración (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de este medicamento en niños de 0 a 18 años.

Forma de administración

Este medicamento solamente debe administrarse por un profesional sanitario. Puede administrarse por vía intramuscular o subcutánea, en el tejido limpio y sano, o mediante bolo intravenoso.

Para formar una dosis conocida debe utilizarse una jeringa precargada en lugar de dos, por ejemplo, una sola inyección de 75 mg en lugar de una inyección de 25 mg y otra de 50 mg, o una inyección de 50 mg en lugar de dos de 25 mg.

Vía intramuscular

Para la inyección intramuscular se deben respetar las siguientes instrucciones, con el fin de evitar dañar a un nervio o a otro tejido en el lugar de inyección. Se debe administrar mediante inyección intraglútea profunda en el cuadrante superior externo del glúteo. Si son necesarias dos inyecciones diarias, se aconseja

que se use el glúteo alternativo para la segunda inyección. La solución debe inyectarse lentamente para minimizar el daño local del tejido.

Vía subcutánea

La inyección se debe administrar en el tejido subcutáneo, preferiblemente en la parte superior del glúteo o del muslo. Si son necesarias dos inyecciones diarias, se aconseja que se rote la zona de inyección entre el glúteo y el muslo. La aguja se debe introducir completamente en el espesor del pliegue de la piel que se forma entre los dedos pulgar e índice. Se debe tener cuidado para asegurar que no se ha penetrado en un vaso sanguíneo. La solución debe inyectarse lentamente y a un ritmo constante. Durante la inyección, mantener la piel plegada entre los dedos.

Vía intravenosa

Akis se puede administrar mediante bolo intravenoso. Se recomiendan dos pautas posológicas alternativas:

- Para el *tratamiento* del dolor postoperatorio entre moderado y grave, se deben inyectar 75 mg por vía intravenosa. Si es necesario, se puede repetir el tratamiento entre 4 y 6 horas más tarde, sin superar los 150 mg en cualquier periodo de 24 horas.
- Para la *prevención* del dolor postoperatorio, una dosis de carga de entre 25 mg y 50 mg administrada como bolo intravenoso durante un periodo de 5 a 60 segundos después de la intervención quirúrgica, seguida de inyecciones adicionales hasta una dosis máxima diaria de 150 mg. Si es necesario, se puede repetir el tratamiento entre 4 y 6 horas más tarde, sin superar los 150 mg en cualquier periodo de 24 horas.

Este medicamento no debe administrarse mediante perfusión intravenosa (i.v.).

Consultar la sección 6.6 para el modo de empleo y la manipulación.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Úlcera gástrica o intestinal activa, sangrado o perforación.
- Antecedentes de sangrado gastrointestinal o perforación relacionados con un tratamiento previo con AINE.
- Úlcera péptica/hemorragia recurrente activa o antecedentes de la misma (dos o más episodios distintos demostrados de ulceración o sangrado).
- Último trimestre del embarazo (ver sección 4.6).
- Insuficiencia hepática, renal o cardíaca graves (ver sección 4.4).
- Al igual que otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), diclofenaco también está contraindicado en pacientes en los que los ataques de asma, urticaria o rinitis aguda son causados por el ácido acetilsalicílico u otros AINE.
- Trastornos de la hemostasia o tratamiento actual con anticoagulantes (solamente para la vía de administración intramuscular).
- Insuficiencia cardíaca congestiva establecida (clasificación II-IV de NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.

Específicamente para uso por vía i.v.:

- Uso concomitante de otros AINE o anticoagulantes (incluida la heparina en dosis bajas).
- Antecedentes de diátesis hemorrágica, antecedentes de hemorragia cerebrovascular confirmada o sospechada.

- Operaciones asociadas a un alto riesgo de hemorragia.
- Antecedentes de asma.
- Insuficiencia renal moderada o grave (creatinina en suero > 160 $\mu\text{mol/l}$).
- Hipovolemia o deshidratación por cualquier causa.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

Las reacciones adversas se pueden minimizar utilizando la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible necesario para controlar los síntomas (ver sección 4.2 y los riesgos gastrointestinales y cardiovasculares a continuación).

Se debe evitar el uso concomitante de diclofenaco con AINE sistémicos, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, debido a la ausencia de pruebas que demuestren beneficios sinérgicos y al potencial de reacciones adversas aditivas.

En base a razones médicas, se recomienda precaución en personas de edad avanzada. En particular, se recomienda que se utilice la dosis efectiva más baja en pacientes frágiles de edad avanzada o en aquellos con un peso corporal bajo.

Al igual que con otros AINE, con diclofenaco, también pueden producirse reacciones alérgicas en casos raros sin previa exposición al principio activo, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides. 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.

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

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

Reacciones gastrointestinales

Con todos los AINE, incluyendo diclofenaco, se ha informado de sangrado, ulceración y perforación gastrointestinal, que pueden ser mortales, y pueden producirse en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas de advertencia o antecedentes previos de acontecimientos gastrointestinales graves. Generalmente, estos tienen consecuencias más graves en los pacientes de edad avanzada. Se debe retirar el medicamento si se produce sangrado o ulceración gastrointestinal en pacientes que reciben diclofenaco.

Al igual que con todos los AINE, incluido diclofenaco, es imprescindible la vigilancia médica estrecha, y se debe prestar especial atención cuando se recete diclofenaco a pacientes con síntomas indicativos de trastornos gastrointestinales (GI) o con antecedentes sugestivos de ulceración, sangrado o perforación gástrica o intestinal (ver sección 4.8). El riesgo de sangrado GI es mayor cuando se incrementan las dosis de AINE y en pacientes con antecedentes de úlcera, de forma particular si se complicó con hemorragia o perforación. Las personas de edad avanzada tienen una mayor frecuencia de reacciones adversas a los AINE, especialmente sangrado y perforación gastrointestinal, que pueden ser fatales. Para reducir el riesgo de toxicidad GI en pacientes con antecedentes de úlcera, particularmente si se complica con hemorragia o

perforación, y en las personas de edad avanzada, el tratamiento se debe iniciar y mantener en la dosis efectiva más baja.

Para estos pacientes, se debe considerar el tratamiento de combinación con agentes protectores (por ejemplo, inhibidores de la bomba de protones o misoprostol), y también para los pacientes que necesiten el uso concomitante de medicamentos que contengan dosis bajas de ácido acetil salicílico (AAS)/aspirina u otros medicamentos que puedan incrementar el riesgo gastrointestinal.

Los pacientes con antecedentes de toxicidad GI, particularmente las personas de edad avanzada, deben informar de cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente el sangrado GI). Se recomienda precaución en los pacientes que reciban medicamentos concomitantes que puedan incrementar el riesgo de ulceración o sangrado, como corticosteroides sistémicos, anticoagulantes, antiplaquetarios o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ver sección 4.5). Se debe realizar una estrecha vigilancia médica y prestar atención en pacientes con colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn, puesto que su afección se puede ver exacerbada (ver sección 4.8).

Los AINE, incluido el diclofenaco, pueden aumentar el riesgo de fuga anastomótica gastrointestinal. Se recomienda una vigilancia médica estrecha y precaución cuando se utilice diclofenaco después de una intervención quirúrgica gastrointestinal.

Reacciones hepáticas

Es necesaria la vigilancia médica estrecha cuando se prescriba diclofenaco a pacientes con la función hepática alterada, puesto que su afección se puede ver exacerbada. Al igual que con otros AINE, incluyendo diclofenaco, pueden aumentar los valores de una o más enzimas hepáticas. Como medida de precaución, durante el tratamiento prolongado con diclofenaco, está indicada la supervisión regular de la función hepática. Se debe suspender el diclofenaco si persisten o empeoran las pruebas de función hepática anormal, si los signos y síntomas son consistentes con el desarrollo de la enfermedad hepática o si se producen otras manifestaciones (por ejemplo, la eosinofilia, erupción). Puede producirse hepatitis con el uso de diclofenaco, sin síntomas prodrómicos.

Se debe tener precaución cuando se use el diclofenaco en pacientes con porfiria hepática, puesto que puede desencadenar un ataque.

Reacciones renales

Puesto que se ha informado de la retención de líquidos y de edema en asociación con el tratamiento con AINE, incluyendo diclofenaco, se debe tener especial precaución en pacientes con la función cardíaca o renal alteradas, antecedentes de hipertensión, en pacientes de edad avanzada, en pacientes que reciban tratamiento concomitante con diuréticos o medicamentos que puedan afectar de forma significativa a la función renal, y en aquellos pacientes con depleción sustancial del volumen extracelular debido a cualquier motivo, por ejemplo, antes o después de una intervención quirúrgica importante (ver sección 4.3). Cuando se use el diclofenaco en estos casos, se recomienda la supervisión de la función renal como medida de precaución.

Normalmente, la suspensión del tratamiento viene seguida por la recuperación del estadio anterior al tratamiento.

El excipiente HP β CD se elimina de forma predominante a través del riñón mediante filtración glomerular. Por tanto, a los pacientes con insuficiencia renal grave (definida como aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min) no se les debe tratar con este medicamento. En pacientes con insuficiencia renal, se debe utilizar la dosis efectiva más baja.

Reacciones epiteliales

Las reacciones epiteliales graves, algunas de ellas mortales, incluyendo la dermatitis exfoliativa, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, se han informado de forma muy rara en asociación con el uso de AINE (ver sección 4.8). Los pacientes parecen tener un riesgo mayor de estas reacciones al inicio del tratamiento: en la mayoría de casos, la aparición de la reacción tiene lugar en el primer mes de tratamiento. Se debe interrumpir la administración del medicamento en la primera aparición de erupción, lesiones de la mucosa o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Reacciones cardiovasculares y cerebrovasculares

Es necesaria la supervisión y el asesoramiento adecuado para los pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva entre leve y moderada, puesto que se ha informado de retención de líquidos y edema asociados con el tratamiento con AINE. El ensayo clínico y los datos epidemiológicos sugieren que el uso del diclofenaco (particularmente, a dosis elevadas de 150 mg al día y en tratamientos a largo plazo) puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular).

Los pacientes con factores de riesgo cardiovascular (por ej. Hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, hábito tabáquico) sólo se deben tratar con diclofenaco tras una cuidadosa consideración. Dado que los riesgos cardiovasculares de diclofenaco pueden incrementarse con la dosis y la duración del tratamiento, se debe utilizar la dosis diaria eficaz más baja y la duración del tratamiento más corta posible. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuación del tratamiento y la respuesta al mismo.

Reacciones hematológicas

Al igual que con otros AINE, durante el tratamiento prolongado con diclofenaco se recomienda la supervisión del hemograma.

Al igual que con otros AINE, el diclofenaco puede inhibir de forma temporal la agregación plaquetaria. Se debe supervisar de forma detenida a los pacientes con defectos en la hemostasia.

La anemia puede producirse como resultado de la retención de agua o de los efectos sobre la eritropoyesis. Por consiguiente, es aconsejable supervisar los niveles de hemoglobina y el hematocrito si se detectan síntomas de anemia. Se puede producir hipocaliemia en pacientes diabéticos o en aquellos que también estén tomando fármacos ahorradores de potasio (ver sección 4.5).

Asma preexistente

En los pacientes con asma, la rinitis alérgica estacional, hinchazón de la mucosa nasal (es decir, pólipos nasales), enfermedades pulmonares obstructivas crónicas o infecciones crónicas del tracto respiratorio (especialmente si están unidas a síntomas similares a la rinitis alérgica), reacciones a los AINE como exacerbaciones similares al asma (denominadas intolerancia a los analgésicos o asma por analgésicos), el edema de Quincke o la urticaria son más frecuentes que en otros pacientes. Por tanto, se recomienda especial precaución en dichos pacientes (preparación para casos de emergencia). Esto también es aplicable para los pacientes que son alérgicos a otras sustancias, por ejemplo, con reacciones epiteliales, prurito o urticaria.

LES y enfermedad mixta del tejido conectivo

En los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y enfermedad mixta del tejido conectivo, puede haber un riesgo mayor de meningitis aséptica (ver sección 4.8).

Administración

Las inyecciones se deben realizar siguiendo estrictas reglas de asepsia y antisepsia.

Duración del tratamiento

Este medicamento no debe administrarse durante más de 2 días. Después de 2 días, se debe reevaluar la necesidad de un AINE alternativo y si se necesita tratamiento a largo plazo con un AINE, se deben vigilar los posibles signos de insuficiencia renal y hepática, y anomalías del hemograma en los pacientes. Esto es particularmente importante en las personas de edad avanzada.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las siguientes interacciones incluyen las observadas con comprimidos gastrorresistentes de diclofenaco y/o otras formas farmacéuticas del diclofenaco.

Litio: se ha informado que los AINE incrementan los niveles sanguíneos de litio a través del descenso en la excreción renal del mismo. Si esta combinación se considera necesaria, se deben supervisar de forma detenida las concentraciones plasmáticas de litio durante el inicio, el ajuste y el retiro del tratamiento con diclofenaco.

Digoxina: si se usa de forma concomitante, el diclofenaco puede aumentar las concentraciones plasmáticas de digoxina. Se recomienda la supervisión del nivel sérico de digoxina.

Diuréticos, inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II: los AINE pueden reducir el efecto antihipertensor de los diuréticos y de otros antihipertensores (como los beta bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA)). En algunos pacientes con la función renal alterada (por ejemplo, pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal alterada), la administración concomitante de un inhibidor de la ECA o antagonistas de la angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa, puede resultar en un mayor deterioro de la función renal, incluyendo la posible insuficiencia renal aguda, que normalmente es reversible. Por tanto, la combinación se debe administrar con precaución, especialmente en las personas de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se debe tener en cuenta la supervisión de la función renal después del inicio del tratamiento concomitante, y de forma periódica en adelante (ver también sección 4.4). El tratamiento concomitante con fármacos ahorradores de potasio puede estar asociado con unos niveles mayores de potasio sérico que, por tanto, se deben supervisar con frecuencia (ver sección 4.4).

Otros AINE, corticosteroides y ácido acetilsalicílico: no se recomienda la administración concomitante de diclofenaco y de otros AINE o corticosteroides sistémicos o de ácido acetilsalicílico, puesto que puede aumentar la frecuencia de reacciones adversas gastrointestinales (ver sección 4.4).

Anticoagulantes, antiplaquetarios y heparina (administrados en las personas de edad avanzada o en dosis curativas): se recomienda precaución, puesto que la administración concomitante con AINE puede aumentar el riesgo de sangrado a través de la inhibición de la función plaquetaria y del daño a la mucosa gastroduodenal (ver sección 4.4). Los AINE pueden potenciar los efectos de los anticoagulantes, como la warfarina y la heparina. No se recomienda la administración de heparina a los pacientes de edad avanzada o en dosis curativas. Se requiere una estrecha supervisión del tiempo de protrombina expresado como índice internacional normalizado (INR) si no se puede evitar la administración concomitante. Aunque las investigaciones clínicas no parecen indicar que diclofenaco afecte a la acción de los anticoagulantes, se ha notificado puntualmente un mayor riesgo de hemorragia en pacientes que reciben diclofenaco y

anticoagulantes de forma concomitante. Por tanto, se recomienda una estrecha supervisión de estos pacientes.

Trombolíticos y antiplaquetarios: se recomienda precaución, puesto que la administración concomitante con AINE puede aumentar del riesgo de sangrado debido a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal.

Inhibidores de la recaptación selectiva de la serotonina (ISRS): la administración concomitante de AINE sistémicos, incluido el diclofenaco, y de ISRS puede aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal (ver sección 4.4).

Antidiabéticos: estudios clínicos han demostrado que el diclofenaco puede administrarse junto con agentes antidiabéticos orales sin influenciar su efecto clínico. Sin embargo, hay informes aislados de efectos hipoglucémicos e hiperglucémicos que hacen necesarios cambios en la dosis de los agentes antidiabéticos durante el tratamiento con diclofenaco. Por ello, se recomienda la supervisión del nivel de glucosa en sangre como medida de precaución durante el tratamiento concomitante.

Metotrexato: diclofenaco puede inhibir el aclaramiento tubular renal del metotrexato, aumentando así sus niveles. Se recomienda precaución cuando se administren los AINE, incluido el diclofenaco, menos de 24 horas antes o después del tratamiento con metotrexato, puesto que las concentraciones en sangre del mismo pueden aumentar, así como también la toxicidad de esta sustancia. Se recomienda la supervisión semanal del hemograma durante las primeras semanas de la combinación. Se debe aumentar la supervisión en pacientes con la función renal alterada o en sujetos de edad avanzada.

Pemetrexed en pacientes con función renal normal, $AcCr > 80$ ml/min: mayor riesgo de toxicidad del pemetrexed debido al aumento de su aclaramiento. Se recomienda la supervisión biológica de la función renal.

Inhibidores de la calcineurina (por ejemplo, ciclosporina, tacrólimus): los AINE pueden potenciar la nefrotoxicidad de los inhibidores de la calcineurina a través de los efectos renales mediados por prostaglandinas. Durante el tratamiento combinado, se recomienda la supervisión de la función renal, especialmente en las personas de edad avanzada.

Deferasirox: la administración concomitante de AINE y deferasirox puede aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal. Se debe realizar una supervisión clínica detenida cuando se combinen estos fármacos.

Antibacterianos quinolónicos: han notificado raramente convulsiones que pueden deberse al uso concomitante de las quinolonas y los AINE.

Fenitoína: cuando se use la fenitoína de forma concomitante con diclofenaco, se recomienda supervisar las concentraciones plasmáticas de fenitoína debido a un aumento esperado en la exposición a la misma.

Colestipol y colestiramina: estos agentes pueden inducir un retraso o un descenso en la absorción del diclofenaco. Por tanto, se recomienda administrar el diclofenaco al menos una hora antes o entre 4 y 6 horas después de la administración de colestipol o colestiramina.

Inhibidores potentes del CYP2C9: se recomienda precaución cuando se prescriba de forma concomitante diclofenaco con inhibidores potentes del CYP2C9 (como la sulfonilpirazona y el voriconazol), que pueden

aumentar significativamente la concentración plasmática máxima y la exposición a diclofenaco debido a la inhibición de su metabolismo.

Mifepristona: los AINE no se deben utilizar durante 8 a 12 días después de la administración de mifepristona, puesto que estos pueden reducir el efecto de la misma.

Tacrólimus: posible aumento del riesgo de nefrotoxicidad al administrar AINE con tacrólimus. Esto estaría provocado por los efectos antiprostaglandinas renales tanto de los AINE como del inhibidor de la calcineurina.

Zidovudina: existe un mayor riesgo de toxicidad hematológica cuando se administran AINE con la zidovudina. Hay evidencias de un mayor riesgo de hemartrosis y de hematoma en hemofílicos VIH positivos que reciben tratamiento concurrente con zidovudina e ibuprofeno.

A pesar de que diclofenaco se une ampliamente a las proteínas, no interfiere con la unión a proteínas de: salicilatos, tolbutamida y prednisolona.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar de forma adversa el desarrollo del embarazo y/o del embrión/feto. Los datos de estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de aborto involuntario y malformación cardíaca y de gastroquiasis después del uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en las etapas iniciales del embarazo. El riesgo absoluto de la malformación cardiovascular se incrementó desde menos del 1% hasta aproximadamente el 1,5%.

Se cree que el riesgo aumenta con la dosis y con la duración del tratamiento. En animales, la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas ha mostrado dar lugar a una mayor pérdida pre y posimplantacional y de letalidad embriofetal.

Además, en animales a los que se les ha administrado un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el periodo organogénico, se ha informado de mayores incidencias de varias malformaciones, incluida la cardiovascular. No se debe administrar diclofenaco durante el primer y segundo trimestre del embarazo, a menos que sea estrictamente necesario. Si una mujer que está intentando concebir o que se encuentra en el primer y segundo trimestre de embarazo usa diclofenaco, la dosis y la duración del tratamiento deben mantenerse lo más bajas y reducidas posible.

Durante el tercer trimestre de embarazo, 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 avanzar a insuficiencia renal con oligohidramnios;

a la madre y al neonato, al final del embarazo, a:

- posible prolongación del tiempo de sangrado debido a un efecto antiagregante que puede tener lugar incluso a dosis muy bajas.
- inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir el retraso o la prolongación del parto.

En consecuencia, el diclofenaco está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo.

Lactancia

Al igual que otros AINE, el diclofenaco se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Por tanto, el diclofenaco no se debe administrar durante la lactancia, con el fin de evitar reacciones adversas en el lactante.

Fertilidad

Al igual que con otros AINE, el uso de diclofenaco puede afectar a la fertilidad de la mujer, y no se recomienda en mujeres que intentan concebir. Se debe considerar la retirada del diclofenaco en mujeres que tienen dificultades para concebir o que están en tratamiento de fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes que experimenten alteraciones visuales, mareos, vértigo, somnolencia u otras alteraciones del sistema nervioso central mientras toman diclofenaco, deben abstenerse de conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Ensayos clínicos

Las reacciones adversas que se han observado con más frecuencia durante los ensayos clínicos con este medicamento, son de naturaleza gastrointestinal o reacciones en el lugar de inyección, que en general, son leves y transitorias.

Los datos de ensayos clínicos sugieren que el uso intramuscular y subcutáneo de la solución inyectable de diclofenaco está asociado con reacciones en el lugar de inyección, tales como: dolor y hematoma, cuya frecuencia fue significativamente menor en la dosis de 25 y 50 mg que en la de 75 mg. Tras la inyección intravenosa en bolo de la dosis de 75 mg a velocidades de inyección de entre 5 y 30 segundos, se notificó sensación de malestar en la zona alrededor del lugar de inyección. Después de la administración de diclofenaco se ha informado lo siguiente: náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento.

Experiencia poscomercialización

Las reacciones adversas conocidas con este medicamento cuando se usa por vía intramuscular y subcutánea fueron reacciones en el lugar de inyección, con frecuencia relacionadas con el procedimiento de administración, tales como dolor en el lugar de inyección, eritema y erupción. En algunos casos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad, también con síntomas generalizados, tras el tratamiento.

A continuación se presentan las reacciones adversas, de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema (SOC) MedDRA y frecuencia de observación, de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100 - < 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000 - < 1/100$); raras ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema corporal	Frecuencia	Reacción farmacológica adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuencia no conocida	Necrosis en el lugar de la inyección
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacción de hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Mareos Cefalea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas

	Poco frecuentes	Diarrea Vómitos Estreñimiento Gastritis
	Frecuencia no conocida	Colitis isquémica
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Aumento de las enzimas hepáticas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Molestias en miembros
Trastornos generales y alteraciones del lugar de administración	Muy frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección

Se indica el término de MedDRA más apropiado para describir una determinada reacción. No se indican los sinónimos o las afecciones relacionadas, pero también se deben tener en cuenta.

Efectos de clase

Las reacciones adversas (tabla 1) se clasifican debajo del encabezado de frecuencia, primero las más frecuentes, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100 - < 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000 - < 1/100$); raras ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las siguientes reacciones adversas incluyen las que se han informado tanto en el uso a corto como a largo plazo.

Tabla 1

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy raras	Trombocitopenia, leucopenia, anemia (incluyendo la anemia hemolítica y aplásica), agranulocitosis.
Trastornos del sistema inmunológico	
Raras	Hipersensibilidad, reacciones anafilácticas y anafilactoides (incluyendo hipotensión y shock).
Muy raras	Edema angioneurótico (incluido edema facial).
Trastornos psiquiátricos	
Muy raras	Desorientación, depresión, insomnio, pesadillas, irritabilidad, trastorno psicótico.
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea, mareos.
Raras	Somnolencia.
Muy raras	Parestesia, alteración de la memoria, convulsión, ansiedad, temblor, meningitis aséptica, alteraciones del gusto, accidente cerebrovascular.
Trastornos oculares	
Muy raras	Alteración visual, visión borrosa, diplopía.
Trastornos del oído y del laberinto	

Frecuentes Muy raras	Vértigo. Acúfenos, alteración auditiva.
Trastornos cardíacos	
Muy raras No conocida	Palpitaciones, dolor torácico, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio. Síndrome de Kounis.
Trastornos vasculares	
Muy raras	Hipertensión, vasculitis.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Raras Muy raras	Asma (incluida disnea). Neumonitis.
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes Raras Muy raras	Náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal, flatulencia, anorexia. Gastritis, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, diarrea hemorrágica, melena, úlcera gastrointestinal (con o sin sangrado o perforación). Colitis (incluyendo la colitis hemorrágica y la exacerbación de la colitis ulcerativa o la enfermedad de Crohn), estreñimiento, estomatitis (incluyendo la estomatitis ulcerativa), glositis, trastorno esofágico, estenosis intestinal tipo diafragma, pancreatitis.
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes Raras Muy raras	Aumento de las transaminasas. Hepatitis, ictericia, trastorno hepático. Hepatitis fulminante, necrosis hepática, insuficiencia hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes Raras Muy raras	Erupción. Urticaria. Erupciones ampollosas, eccema, eritema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), dermatitis exfoliativa, pérdida de cabello, reacción de fotosensibilidad, púrpura, púrpura alérgica, prurito.
Trastornos renales y urinarios	
Muy raras	Insuficiencia renal aguda, hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico, nefritis intersticial, necrosis papilar renal.
Trastornos generales y alteraciones del lugar de administración	
Frecuentes Raras	Reacción en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección, endurecimiento del lugar de inyección Edema Necrosis en el lugar de inyección.
Infecciones e infestaciones	

Muy raras	Abscesos en el lugar de inyección.
-----------	------------------------------------

Los ensayos clínicos y los datos epidemiológicos indican de forma consistente un incremento en el riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (por ejemplo infarto de miocardio o ictus) asociado al uso de diclofenaco, particularmente a dosis altas (150 mg al día) y en tratamientos a largo plazo. (ver secciones 4.3 y 4.4 sobre Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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 sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [https:// www.notificaram.es](https://www.notificaram.es)

4.9. Sobredosis

Síntomas

No hay un cuadro clínico típico como consecuencia de la sobredosis de diclofenaco. La sobredosis puede ocasionar síntomas como vómitos, hemorragia gastrointestinal, diarrea, mareos, acúfenos o convulsiones. En caso de intoxicación significativa, es posible que se produzca insuficiencia renal aguda y daño hepático.

Medidas terapéuticas

El tratamiento de la intoxicación aguda con AINE, incluyendo el diclofenaco, consiste esencialmente en medidas de apoyo y tratamiento sintomático. Las medidas de apoyo y el tratamiento sintomático se deben administrar para complicaciones como la hipertensión, la insuficiencia renal, las convulsiones, el trastorno gastrointestinal y la depresión respiratoria.

Las medidas especiales como la diuresis forzada, la diálisis o la hemoperfusión, probablemente no sean de ayuda a la hora de eliminar los AINE, incluido el diclofenaco, debido a la fuerte unión a proteínas y al amplio metabolismo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Categoría farmacoterapéutica: medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE):

Código ATC: M01AB05.

Su clasificación de subgrupo terapéutico: sistema locomotor/antiinflamatorio y productos reumáticos/sin esteroides/derivados del ácido acético y sustancias relacionadas

Mecanismo de acción:

Diclofenaco es un agente no esteroideo con marcadas propiedades analgésicas y antiinflamatorias. Es un inhibidor de la prostaglandina sintasa (ciclooxigenasa). *In vitro*, diclofenaco sódico no suprime la síntesis de proteoglicanos en el cartílago a concentraciones equivalentes a las que se alcanzan en los seres humanos. Cuando se usa de forma concomitante con opioides para el tratamiento del dolor postoperatorio, diclofenaco sódico reduce con frecuencia la necesidad de opioides.

Eficacia clínica:

Se evaluó la eficacia analgésica de Akis 25, 50 y 75 mg solución inyectable en dos estudios pivotaes de dolor dental. En estos estudios se incluyó a pacientes con dolor entre moderado e intenso que siguió a una criptodancia.

En el primer estudio, se comparó frente al placebo la eficacia analgésica de las dosis 25, 50 y 75 mg/ml administradas por vía subcutánea. En todas las dosis, Akis produjo un mayor alivio del dolor de forma estadísticamente significativa (medido en la escala analógica visual) en comparación con el placebo ($p < 0,001$). Akis también produjo una analgesia significativamente mayor en comparación con placebo en las variables secundarias de eficacia, tiempo hasta el inicio de la analgesia, uso de la medicación de rescate durante las 8 horas siguientes a la administración del medicamento y pacientes con una reducción del 30% en la intensidad del dolor a las 1,5 horas siguientes a la administración del medicamento ($p < 0,001$ en todas las comparaciones con el placebo; no se detectó diferencia estadísticamente significativa en las comparaciones entre los grupos activos).

En el segundo estudio de dolor dental, se comparó la eficacia analgésica de la dosis 75 mg/ml administrada por vía subcutánea frente a Voltarol® 75 mg/3 ml administrado por vía intramuscular. No se observó diferencia significativa entre los dos tratamientos en ningún momento durante las 8 horas siguientes a la administración. A las 1,5 horas siguientes a la administración del medicamento (criterio de valoración principal del estudio), el IC del 95% de la diferencia entre los dos tratamientos estaba completamente por encima del margen predefinido de no inferioridad (-15 mm). Por tanto, se demostró que Akis es terapéuticamente equivalente al Voltarol. Las diferencias medias y los IC del 95% de la diferencia en cualquier momento durante las 8 horas siguientes a la administración del medicamento se muestran en la tabla a continuación.

<i>Momento de valoración</i>	<i>Diferencia media (IC del 95%)</i>	<i>p-valor</i>
15 minutos	0,7 (de -4,02 a 5,41)	0,7708
30 minutos	1,6 (de -4,26 a 7,55)	0,5826
45 minutos	1,3 (de -4,93 a 7,48)	0,6857
1 hora	-2,1 (de -8,63 a 4,44)	0,5272
1,5 horas	-1,8 (de -8,26 a 4,61)	0,5764
2 horas	-2,9 (de -8,81 a 3,11)	0,3457
3 horas	-3,7 (de -10,12 a 2,72)	0,2559
4 horas	-5,6 (de -12,48 a 1,21)	0,1061
5 horas	-5,7 (de -12,84 a 1,50)	0,1205
6 horas	-5,5 (de -13,73 a 2,70)	0,1864
7 horas	-6,7 (de -15,47 a 1,98)	0,1284
8 horas	-5,4 (de -14,08 a 3,25)	0,2183

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Inyección intramuscular

Después de la administración de AKIS 75 mg/ml solución inyectable por vía intramuscular, la absorción es rápida y la concentración plasmática máxima media de $2,603 \pm 0,959 \mu\text{g/ml}$ (2,5 $\mu\text{g/ml}$ equivale

aproximadamente a 8 $\mu\text{mol/l}$) se alcanza después de 34 minutos. El área bajo la curva de concentración ABC_{0-t} es $250,07 \pm 46,89 \mu\text{g/ml}\cdot\text{min}$. En estudios clínicos comparativos, la concentración plasmática máxima media para el Voltarol intramuscular (75 mg/3 ml) es de $2,242 \pm 0,566 \mu\text{g/ml}$, que se alcanza después de 27 minutos, y el ABC_{0-t} es $246,70 \pm 39,74 \mu\text{g/ml}\cdot\text{min}$. El ABC después de la administración intramuscular es unas dos veces mayor que después de la administración oral o rectal, puesto que esta ruta evita el metabolismo de "primer paso".

Inyección subcutánea

Después de la administración de AKIS 75 mg/ml solución inyectable por vía subcutánea, la absorción es rápida y la concentración plasmática máxima media de $2,138 \pm 0,646 \mu\text{g/ml}$ (2,5 $\mu\text{g/ml}$ equivale aproximadamente a 8 $\mu\text{mol/l}$) se alcanza en 40 minutos. El ABC_{0-t} es $261,94 \pm 53,29 \mu\text{g/ml}\cdot\text{min}$. En estudios clínicos comparativos, la concentración plasmática máxima media para el Voltarol intramuscular es de $2,242 \pm 0,566 \mu\text{g/ml}$, a los 27 minutos, y el ABC_{0-t} es $246,70 \pm 39,74 \mu\text{g/ml}\cdot\text{min}$. Una dosis subcutánea de 75 mg de AKIS fue bioequivalente a una dosis administrada por vía intramuscular de Voltarol 75 mg/3 ml en términos de ABC y de $C_{\text{máx}}$. El ABC después de la administración subcutánea es unas dos veces mayor que después de la administración oral o rectal, puesto que esta ruta evita el metabolismo de "primer paso".

La linealidad de la dosis en términos de ABC y $C_{\text{máx}}$ se ha demostrado para el diclofenaco absorbido tras la administración subcutánea. Se encontró que la $C_{\text{máx}}$ no era proporcional a la dosis, con unos valores medios de $C_{\text{máx}}$ de 1.090 ng/ml, 1.648,9 ng/ml y 1.851,1 ng/ml con las dosis de 25 mg, 50 mg y 75 mg de AKIS respectivamente.

Inyección intravenosa en bolo

Después de la administración de AKIS 75 mg/ml solución inyectable mediante bolo intravenoso, la absorción se establece inmediatamente y la concentración plasmática máxima media de unos $16,505 \pm 2,829 \mu\text{g/ml}$ se alcanza en 3 minutos. En estudios farmacocinéticos comparativos, en los que se midió el diclofenaco en el plasma hasta 8 horas después de la dosis, se descubrió que el bolo i.v. de AKIS 75 mg/ml fue bioequivalente a una ampolla de Voltarol[®] 75 mg/3 ml administrada como perfusión (100 ml) i.v. de 30 minutos en términos de exposición sistémica (ABC_{0-t} : $5193,46 \pm 1285 \text{ ng/ml}\cdot\text{h}$ y $4584,13 \pm 1014,20 \text{ ng/ml}\cdot\text{h}$ para AKIS y Voltarol[®], respectivamente), pero con una velocidad de absorción sustancialmente mayor (la $C_{\text{máx}}$ para la perfusión de Voltarol[®] 75 mg/3 ml fue de $6,117 \pm 1,051 \mu\text{g/ml}$). Asimismo, se descubrió que la concentración plasmática máxima del diclofenaco ($C_{\text{máx}}$) tras la inyección i.v. en bolo de AKIS fue similar a la notificada en las publicaciones para una solución inyectable similar compuesta por sodio e hidroxipropil- β -ciclodextrina (Dyloject[®] 75 mg/2 ml, Javelin Pharm. Ltd., RU) administrada por la misma ruta ($C_{\text{máx}}$: $15,147 \pm 2,829 \mu\text{g/ml}$). El ABC del diclofenaco después de la administración intravenosa en bolo es unas dos veces mayor que después de la administración oral o rectal, puesto que esta ruta evita el metabolismo de "primer paso".

Distribución

El principio activo está unido a proteínas en un 99,7%, principalmente a la albúmina (99,4%).

El diclofenaco penetra en el líquido sinovial, donde las concentraciones máximas se han medido entre 2 y 4 horas después de que se hayan alcanzado los valores plasmáticos máximos. La semivida aparente para su eliminación a partir del líquido sinovial es de 3 a 6 horas. Dos horas después de alcanzar los valores plasmáticos máximos, las concentraciones del principio activo ya son mayores en el líquido sinovial de lo que son en el plasma, y siguen siéndolo hasta un máximo de 12 horas.

Biotransformación

La biotransformación del diclofenaco tiene lugar mediante la glucuronidación de la molécula intacta, pero principalmente mediante hidroxilación simple y múltiple y metoxilación, dando lugar a varios metabolitos fenólicos, la mayoría de ellos, convertidos a conjugados glucurónidos. Dos metabolitos fenólicos son biológicamente activos, pero en mucha menor medida que el diclofenaco.

Eliminación

El aclaramiento sistémico total del diclofenaco en plasma es de 263 ± 56 ml/min (valor medio \pm DT). La semivida terminal en plasma es de 1 a 2 horas. Cuatro de los metabolitos, incluidos los dos activos, también tienen unas semividas en plasma cortas, de 1 a 3 horas.

Alrededor de un 60% de la dosis administrada se excreta en la orina en forma de conjugado glucurónido de la molécula intacta y como metabolitos, la mayoría de ellos también se convierten en conjugados glucurónidos. Menos del 1% se excreta como de forma inalterada. El resto de la dosis se elimina en forma de metabolitos a través de la bilis en las heces.

Características en los pacientes

Ancianos: No se han observado diferencias significativas dependientes de la edad en la absorción, metabolismo o excreción del fármaco.

Pacientes con insuficiencia renal: en pacientes que sufran insuficiencia renal, no se puede deducir acumulación del principio activo no cargado a partir de la cinética de una sola dosis cuando se aplica el esquema habitual de administración. A un aclaramiento de creatinina de <10 ml/min, los niveles calculados de estado estacionario en plasma de los metabolitos hidroxilados son unas 4 veces superiores que en los sujetos normales. Sin embargo, los metabolitos se aclaran finalmente a través de la bilis.

Pacientes con enfermedad hepática: en pacientes con hepatitis crónica o cirrosis no descompensada, la cinética y el metabolismo del diclofenaco son iguales que en los pacientes con enfermedad hepática.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado nuevos estudios preclínicos de seguridad sobre el diclofenaco sódico. El perfil de seguridad del medicamento está bien establecido.

El estudio de tolerancia local demostró que la formulación no presenta ninguna tolerancia local inesperada significativa, ya sea por la vía de administración intramuscular o subcutánea.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Hidroxipropilbetadex,

Polisorbato 20

Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros.

6.3. Periodo de validez

2 años

El medicamento debe utilizarse inmediatamente después de su apertura y se debe desechar la solución restante.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C. No refrigerar o congelar.

Conservar en su embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Jeringa precargada de vidrio transparente de tipo I, tapón en el extremo de mezcla de isopreno sintético y bromobutilo, un émbolo de goma de clorobutilo en cumplimiento con la PE para los cierres de goma y un vástago del émbolo de poliestireno.

1 aguja para la inyección subcutánea (calibre 27) gris

1 aguja para la inyección intramuscular e intravenosa (calibre 21) verde

Envase de 1, 3 y 5 jeringas precargadas.

Puede que no se comercialicen todos los formatos de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El medicamento no debe utilizarse si se observan cristales o precipitados.

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

IBSA Farmaceutici Italia Srl

Via Martiri di Cefalonia 2

26900 Lodi

Italia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Akis 25 mg solución inyectable en jeringa precargada 83369

Akis 50 mg solución inyectable en jeringa precargada 83370

Akis 75 mg solución inyectable en jeringa precargada 83372

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

Abril 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2020