

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### LERTUS SOLUCIÓN INYECTABLE 75 mg/3 mL

Industria Paraguaya

Venta Bajo Receta

#### **FÓRMULA:**

##### ***Cada ampolla contiene:***

Diclofenaco sódico 75,00 mg

Excipientes c.s: Metasulfito de sodio, Edetato disódico, Propilenglicol, Alcohol bencílico, Hidróxido de sodio, Agua para inyectables c.s.p.

#### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antinflamatorio y antirreumático no esteroideo, derivado del ácido acético y sustancias relacionadas.

Código ATC: M01AB05

#### **FARMACOLOGÍA:**

Diclofenaco sódico, 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 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 del 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 mejoría de la capacidad funcional.

Se ha comprobado el marcado efecto analgésico que proporciona el Diclofenaco en los estados dolorosos no reumáticos de mediana gravedad y graves, efecto que se instaura a los 15-30 minutos de la administración.

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

Cuando se usa concomitantemente con opioides en el tratamiento del dolor postoperatorio, Diclofenaco reduce significativamente la dosis necesaria de opioides.

Diclofenaco sódico está especialmente indicado como tratamiento inicial en las enfermedades reumáticas inflamatorias y degenerativas, así como en los estados dolorosos debidos a inflamación de origen no reumático.

**FARMACOCINÉTICA:****Absorción:**

Tras la inyección intramuscular de 75 mg de Diclofenaco la absorción es inmediata y las concentraciones plasmáticas máximas medias de 2.5 µg/mL (8 µmol/L) se alcanzan al cabo de 20 minutos. La concentración plasmática es directamente proporcional a la dosis.

Las concentraciones plasmáticas bajan rápidamente tras haber alcanzado un pico después de una inyección intramuscular o de la administración de comprimidos entéricos o supositorios.

El área bajo la curva de concentración plasmática es aproximadamente el doble de la que se obtiene tras administración de la misma dosis por vía oral o rectal,

debido a que aproximadamente la mitad de la dosis absorbida es metabolizada por el efecto de primer paso hepático cuando se administra por una de éstas dos vías.

El perfil farmacocinético permanece inalterado tras administración repetida.

No se produce acumulación siempre que se respeten los intervalos de dosificación recomendados.

***Distribución:***

El Diclofenaco se fija en un 99.7% a proteínas plasmáticas, principalmente a albúmina (99.4%).

El volumen aparente de distribución calculado es de 0.12-0.17 L/kg.

El Diclofenaco pasa al líquido sinovial, obteniéndose las concentraciones máximas a las 2-4 horas de haberse alcanzado los valores plasmáticos máximos. La vida media 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 la leche (100 ng/ml). La cantidad estimada que el lactante podría haber ingerido tras mamar sería equivalente a 0,03 mg/Kg/dosis diaria.

***Metabolismo:***

La biotransformación del Diclofenaco tiene lugar parte por glucuronidación de la molécula intacta, pero principalmente por hidroxilación simple y múltiple y metoxilación, dando lugar a varios metabolitos fenólicos (3'-hidroxi-, 4'-hidroxi-, 5- hidroxi-, 4'5-dihidroxi- y 3'-hidroxi-4'-metoxiDiclofenaco), la mayoría de los cuales se convierten en gran parte en conjugados glucurónidos. Dos de estos metabolitos fenólicos son biológicamente activos, pero en mucho menor grado que Diclofenaco.

***Eliminación:***

El aclaramiento plasmático del Diclofenaco tras administración sistémica es de  $263 + 56$  mL/min. La vida media terminal en plasma es de 1-2 horas. Cuatro de los metabolitos, incluyendo los dos activos tienen también vidas medias plasmáticas cortas de 1-3 horas. Uno de los metabolitos, el 3'-hidroxi-4'-metoxiDiclofenaco tiene una vida media plasmática mucho más larga. Sin embargo, este metabolito es prácticamente inactivo.

Aproximadamente el 60% de la dosis administrada se excreta con la orina como conjugado glucurónico de la molécula intacta y como metabolitos, la mayoría de los cuales son también convertidos a conjugados glucurónicos. Menos del 1% se excreta como sustancia inalterada. El resto de la dosis se elimina en forma de metabolitos a través de la bilis con las heces.

No se han observado diferencias relevantes en la absorción, metabolismo y excreción en función de la edad.

***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 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.

## INDICACIONES:

- Tratamiento sintomático del dolor agudo intenso asociado a:
- Artritis reumatoide,
- Espondilitis anquilosante,
- Artrosis,
- Reumatismo de partes blandas,
- Cólico renal,
- Ataque agudo de gota,
- Dolor lumbar,
- Dolor musculoesquelético,
- Dolores postoperatorios y postraumáticos.

## POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN, MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Como recomendación general, la dosis debe ajustarse individualmente y administrarse la mínima dosis eficaz durante el menor tiempo posible, para minimizar la aparición de reacciones adversas.

### **Adultos:**

#### Inyección Intramuscular:

75 mg (1 ampolla) una vez al día. Excepcionalmente, en casos graves, pueden administrarse dos inyecciones diarias separadas por un intervalo de varias horas. El Diclofenaco inyectable no debe administrarse durante más de dos días. Una vez parada la crisis aguda, se continuará el tratamiento con Diclofenaco en comprimidos o supositorios. Si se combina una ampolla con cualquiera de las dos otras formas farmacéuticas, la dosificación no sobrepasará los 150 mg/día.

La inyección intraglútea debe ser profunda, en el cuadrante superior externo. Si se requiriera una segunda inyección se recomienda utilizar el glúteo alternativo.

### Infusión intravenosa:

Inmediatamente antes de iniciar una infusión intravenosa, Diclofenaco debe diluirse con 100-500 ml de solución de cloruro de sodio (0.9%) o solución de glucosa (5%). Ambas soluciones deben estar tamponadas con una solución de bicarbonato de sodio (0.5 ml 8.4% o 1 ml 4.2%). Solo se deben usar soluciones claras.

Diclofenaco no debe administrarse como una inyección intravenosa en bolo.

### *Se recomiendan dos regímenes alternativos:*

- Para el tratamiento del dolor postoperatorio moderado a intenso, se deben administrar 75 mg de forma continua durante un período de 30 minutos a 2 horas. Si es necesario, el tratamiento puede repetirse después de 4-6 horas, sin exceder los 150 mg en un período de 24 horas.
- Para la prevención del dolor postoperatorio, se debe administrar una dosis de carga de 25 mg-50 mg después de la cirugía durante 15 minutos a 1 hora, seguida de una infusión continua de aproximadamente 5 mg por hora hasta una dosis diaria máxima de 150 mg.

### Población pediátrica:

Debido a la dosis de Diclofenaco, las ampollas no son adecuadas para su uso en niños y en adolescentes.

### Pacientes de edad avanzada (de más de 65 años):

La farmacocinética de Diclofenaco no se altera en 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 factores de riesgo cardiovasculares:

Los pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular solo deben tratarse con Diclofenaco sódico tras una cuidadosa consideración y a dosis de  $\leq 100$  mg diarios, en el caso de tratamientos de más de 4 semanas.

Insuficiencia renal:

Diclofenaco está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave. No se han llevado a cabo 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.

Insuficiencia hepática:

Diclofenaco está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se han llevado a cabo 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.

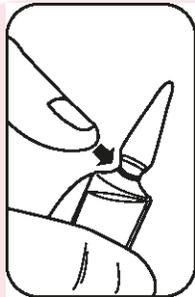
**INSTRUCCIONES PARA LA APERTURA DE LAS AMPOLLAS:**



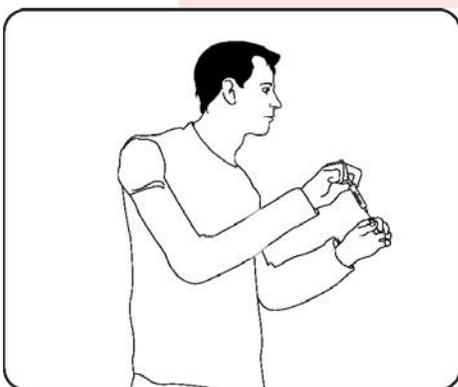
- 1) Previamente a su apertura, tomar la ampolla e inspeccionar que no existan partículas extrañas en su interior.



2) Si hay líquido por encima de la línea indicadora, golpee suavemente con el dedo para tener todo el líquido en la parte inferior de la ampolla.

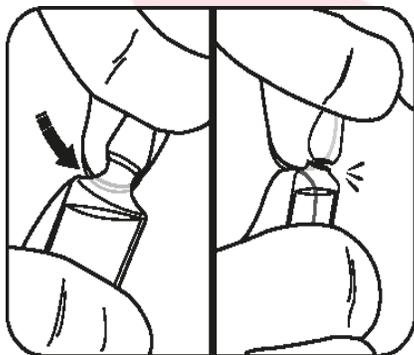


3) Localice el anillo en la parte más fina del cuello de la ampolla. Esta marca es el punto por donde se rompe la ampolla.

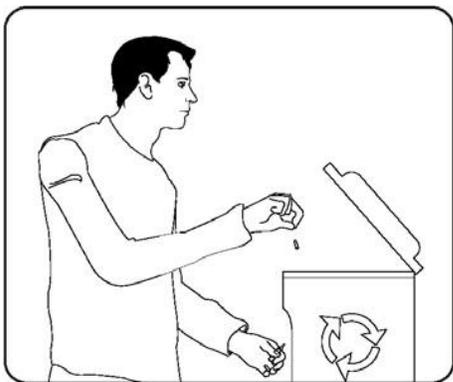


4) Sujete la parte inferior de la ampolla con una mano.

5) Coja la parte superior de la ampolla justo por encima del anillo como se muestra en el diagrama.

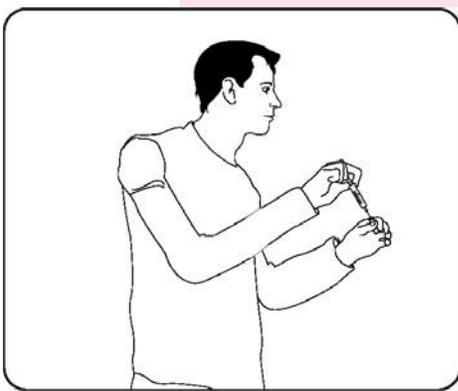


6) Presione hacia atrás. Esto cortará la parte superior de la ampolla.



7) Con cuidado, deseche la parte superior de la ampolla en el contenedor de objetos cortopunzantes o tome las precauciones necesarias para evitar accidentes en su eliminación.

8) No utilizar el medicamento si la ampolla se rompe de manera irregular.



9) Antes de administrar el medicamento según las indicaciones señaladas en este folleto, verificar que no existan partículas extrañas en la solución, de existir el medicamento debe ser desechado.

## CONTRAINDICACIONES

- Pacientes con hipersensibilidad conocida al Diclofenaco o a cualquiera de los excipientes.
- 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.
- Pacientes con enfermedad de Crohn activa.
- Pacientes con colitis ulcerosa activa.
- Pacientes con disfunción renal grave.
- Pacientes con alteración hepática grave.
- Pacientes con desórdenes de la coagulación.

- Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación (dos ó más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados) relacionados con tratamientos anteriores con AINEs.
- Úlcera/hemorragia/perforación gastrointestinal activa.
- Insuficiencia cardíaca congestiva establecida (clasificación II-IV de NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.
- Tercer trimestre de la gestación.

#### ***Específicamente para uso IV:***

- Uso concomitante de otros AINEs o anticoagulantes (incluyendo dosis bajas de heparina).
- Antecedentes de diátesis hemorrágica, antecedentes de hemorragia cerebrovascular confirmada o sospechada.
- Operaciones asociadas con un alto riesgo de hemorragia.
- Antecedentes de asma.
- Insuficiencia renal moderada o grave (creatinina sérica > 160  $\mu\text{mol/L}$ ).
- Hipovolemia o deshidratación por cualquier causa.

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:**

##### ***Generales:***

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

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

Al igual que con otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, incluido el diclofenaco, las reacciones alérgicas, incluyendo las reacciones anafilácticas/anafilactoides, también pueden ocurrir sin una exposición previa al medicamento. Las reacciones de hipersensibilidad también pueden progresar al síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede provocar un infarto de miocardio.

La presentación de síntomas de tales reacciones puede incluir dolor en el pecho que ocurre en asociación con una reacción alérgica al diclofenaco.

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 otros AINEs, Diclofenaco puede enmascarar los signos y síntomas de una infección debido a sus propiedades farmacodinámicas.

El metabisulfito de sodio presente en la solución inyectable también puede conducir a reacciones de hipersensibilidad severa aisladas y broncoespasmo.

Las instrucciones para la inyección intramuscular deben seguirse estrictamente para evitar eventos adversos en el sitio de inyección, que pueden provocar debilidad muscular, parálisis muscular, hipoestesia y necrosis en el sitio de inyección.

***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. El riesgo de hemorragia gastrointestinal es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación. En los ancianos 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.ej. 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.

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 y antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

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

Los AINEs deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, pues podrían exacerbar dicha patología.

Los AINEs, incluido el diclofenaco, pueden estar asociados con un mayor riesgo de fuga anastomótica gastrointestinal. Se recomienda una estrecha vigilancia médica y precaución cuando se usa diclofenaco después de una cirugía gastrointestinal.

***Riesgos cardiovasculares o 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 epidemiológicos indican de forma consistente un incremento en el riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus) asociado al uso de Diclofenaco, particularmente a dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos a largo plazo.

En consecuencia, 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 y a dosis de  $\leq 100$  mg diarios, en el caso de tratamientos de más de 4 semanas. 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 re-evaluar periódicamente la necesidad de continuación del tratamiento y la respuesta al mismo, especialmente cuando el tratamiento dura más de 4 semanas.

Los pacientes deben estar atentos ante signos y síntomas de acontecimientos trombóticos arteriales graves (p. ej. dolor de pecho, respiración entrecortada, debilidad, dificultad para hablar), que puede suceder sin previo aviso. En tales

casos, los pacientes deben saber que tienen que acudir inmediatamente al médico.

***Efectos hematológicos:***

El tratamiento con Diclofenaco sólo se recomienda durante un breve período de tiempo. Pero si se administra Diclofenaco durante un período más prolongado, es aconsejable, como ocurre 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.

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

***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 AINEs. Al parecer, 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 Diclofenaco ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

***LES y enfermedad mixta del tejido conectivo:***

En pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y trastornos mixtos del tejido conectivo, puede haber un mayor riesgo de meningitis aséptica.

***Riesgos de reacciones hepáticas:***

Los pacientes con insuficiencia hepática previa, en los que se inicie un tratamiento con Diclofenaco, deberán ser monitorizados debido al riesgo de empeorar su situación.

Los antiinflamatorios no esteroideos, incluido el Diclofenaco, pueden producir una elevación de las enzimas hepáticas. Durante el tratamiento prolongado con Diclofenaco debería controlarse la función hepática como medida de precaución. Si las pruebas de función hepática muestran anomalías que persisten o empeoran, si aparecen signos y síntomas clínicos de desarrollo de enfermedad hepática o si se presentan otros síntomas (p.ej. eosinofilia, rash) deberá interrumpirse el tratamiento. Puede aparecer una hepatitis sin síntomas prodrómicos. En pacientes con porfiria, Diclofenaco 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 cardíaca o renal alteradas, antecedentes de hipertensión, en las personas de edad avanzada, en los pacientes que estén siendo tratados concomitantemente con diuréticos o con otros medicamentos que puedan afectar la función renal de forma significativa y en aquellos con depleción sustancial del volumen extracelular por cualquier causa, p.ej. en la fase pre- o postoperatoria de intervenciones quirúrgicas mayores. Por lo tanto, como medida cautelar, se recomienda controlar la función renal cuando se administre Diclofenaco en tales casos.

El cese del tratamiento suele ir seguido de la recuperación hasta el estado previo al mismo.

**Uso en ancianos:**

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

**Advertencia sobre excipientes:**

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas graves y broncoespasmo porque contiene metabisulfito de sodio.

Este medicamento no se debe administrar a niños prematuros ni recién nacidos porque contiene alcohol bencílico. Puede provocar reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides en niños menores de 3 años de edad.

**INTERACCIONES:**

(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 (Isradipina, 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 especialmente y los pacientes, especialmente los de edad avanzada, deberán controlar periódicamente su presión arterial. Los pacientes deberán estar convenientemente hidratados y deberá considerarse el control de la función renal después de instaurar el tratamiento concomitante y de forma periódica después, particularmente en el caso de diuréticos y de IECA debido al aumento de riesgo de nefrotoxicidad.

***Fármacos que pueden causar una hiperpotasemia:***

El tratamiento concomitante con fármacos ahorradores de potasio, ciclosporina, tacrolimus o trimetoprima puede asociarse con un aumento de los niveles de potasio, lo cual hace necesaria la monitorización frecuente.

Otros AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 y corticosteroides: La administración simultánea de Diclofenaco y AINEs o corticosteroides puede aumentar la frecuencia de aparición de efectos indeseados gastrointestinales.

***Anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios:***

Se recomienda precaución dado que la administración concomitante puede aumentar el riesgo de hemorragias. Aunque los estudios clínicos no parecen mostrar que Diclofenaco afecte a la acción de los anticoagulantes se han notificado casos aislados de un mayor riesgo de hemorragias en pacientes tratados concomitantemente con Diclofenaco y anticoagulantes orales. Por tanto, se recomienda mayor control sobre estos pacientes.

***Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):***

Pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal.

***Antidiabéticos:***

Los ensayos clínicos han demostrado que Diclofenaco puede administrarse junto con antidiabéticos orales sin que influya sobre su efecto clínico. Sin embargo, se han notificado casos aislados de efectos tanto hipo como

hiperglicémicos con Diclofenaco que precisaron modificar la dosis de los antidiabéticos. Por esta razón, se recomienda controlar los niveles de glucosa en sangre como medida de precaución durante el tratamiento concomitante.

***Metotrexato:***

Se recomienda precaución cuando se administren agentes anti- inflamatorios no esteroideos, incluido el Diclofenaco, menos de 24 horas antes o después de un tratamiento con metotrexato, ya que puede elevarse la concentración plasmática de metotrexato y, en consecuencia, aumentar la toxicidad del mismo.

***Ciclosporina:***

Diclofenaco al igual que otros fármacos AINEs pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina, debido al efecto sobre las prostaglandinas renales. Por tanto, debe administrarse a dosis menores que las que se utilizarían en pacientes no tratados con ciclosporina.

***Tacrolimus:***

Es posible un aumento del riesgo de nefrotoxicidad cuando los AINEs se administran con tacrolimus. Esto podría estar mediado por los efectos renales antiprostaglandinas tanto de los AINEs como del inhibidor de la calcineurina.

***Quinolonas:***

Existen informes aislados de convulsiones que pueden haber sido debidas al uso concomitante de quinolonas y AINEs.

***Ceftriaxona:***

Existen estudios en los que se ha registrado un incremento de su eliminación por el Diclofenaco.

***Inhibidores potentes de CYP2C9:***

Se recomienda precaución cuando se prescribe Diclofenaco con inhibidores potentes de CYP2C9 (como sulfinpirazona 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 ver potenciada la toxicidad de los AINEs.

***Misoprostol:***

Se puede ver potenciada la toxicidad con anti-inflamatorios no esteroideos.

***Pentazocina:***

Hay estudios en los que se ha registrado la aparición de ataques convulsivos de tipo tónico-clónico con AINEs.

***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.

**EMBARAZO:*****Primer y segundo trimestre de la gestación:***

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente a la gestación y/o el desarrollo del embrión feto. Datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto, 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-implementación 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 las síntesis de prostaglandinas durante el periodo de la organogénesis.

Durante el primer y segundo trimestre de la gestación, Diclofenaco no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza Diclofenaco una mujer que intenta quedarse embarazada o durante el primer y segundo trimestre de la gestación, la dosis y la duración del tratamiento deben reducirse lo máximo posible.

### ***Tercer trimestre de la gestación:***

Durante el tercer trimestre de la gestación, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto y a la madre a:

- Toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del conducto arterioso e hipertensión pulmonar).
- Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo-hidroamnios.
- Posible prolongación del tiempo de hemorragia, debido a un efecto de tipo antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas.
- Inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto.

Consecuentemente, Diclofenaco, como otros AINEs, está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo.

### **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 Diclofenaco puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que están intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que estén siendo sometidas a un estudio de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento.

## **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR VEHÍCULOS Y UTILIZAR MAQUINARIA:**

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 Diclofenaco deberán evitar conducir vehículos o manejar maquinaria.

## **REACCIONES ADVERSAS:**

Las reacciones adversas que se observan con más frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden producirse úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, en algunos casos mortales, especialmente en los ancianos. 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. 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 de MedDRA, por orden de frecuencia, 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 ( $< 1/10000$ ), desconocido (no puede estimarse con los datos disponibles).

Las siguientes reacciones adversas incluyen las comunicadas tanto con Diclofenaco inyectable como con otras formas farmacéuticas de Diclofenaco tanto en tratamientos a corto como a largo plazo.

<b>Infecciones e infestaciones:</b>	
Muy raras	Absceso en el lugar de la inyección.
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</b>	
Muy raras	Trombocitopenia, leucopenia, anemia (inclusive anemia hemolítica y anemia aplásica), agranulocitosis.
<b>Trastornos del sistema inmunológico:</b>	
Raras	Hipersensibilidad anafiláctica y reacciones anafilactoides (inclusive hipotensión y shock).
Muy raras	Edema angioneurótico (inclusive edema facial).
<b>Trastornos psiquiátricos:</b>	
Muy raras	Desorientación, depresión, insomnio, pesadillas, irritabilidad, trastornos psicóticos.
<b>Trastornos del sistema nervioso:</b>	
Frecuentes	Cefalea, mareo.
Raras	Somnolencia, cansancio
Muy raras	Parestesias, alteraciones de la memoria, convulsiones, ansiedad, temblor, meningitis aséptica, disgeusia, accidente cerebrovascular.
No conocida	Confusión, alucinaciones, trastornos sensitivos, malestar general.
<b>Trastornos oculares:</b>	
Muy raras	Alteraciones visuales, visión borrosa, diplopía.
No conocida	Neuritis óptica.
<b>Trastornos del oído y del laberinto:</b>	
Frecuentes	Vértigo.
Muy raras	Tinnitus, alteración de la audición.
<b>Trastornos cardíacos:</b>	
Poco frecuentes*	Infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, palpitaciones, dolor torácico.
No conocida	Síndrome de Kounis
<b>Trastornos vasculares:</b>	
Muy raras	Hipertensión, hipotensión, vasculitis.
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</b>	
Raras	Asma (inclusive disnea).
Muy raras	Neumonitis.

<b>Trastornos gastrointestinales:</b>	
Frecuentes	Náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal, flatulencia, anorexia.
Raras	Gastritis, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, diarrea hemorrágica, melena, úlcera gástrica o intestinal (con o sin sangrado o perforación).
Muy raras	Colitis (inclusive colitis hemorrágica y exacerbación de la colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn), estreñimiento, estomatitis, glositis, alteración esofágica, enfermedad diafragmática intestinal, pancreatitis.
No conocida	Colitis isquémica.
<b>Trastornos hepatobiliares:</b>	
Frecuentes	Aumento de las transaminasas séricas.
Raras	Hepatitis con o sin ictericia, alteración hepática.
Muy raras	Hepatitis fulminante, necrosis hepática, insuficiencia hepática.
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</b>	
Frecuentes	Erupción.
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, alopecia, reacción de fotosensibilidad, púrpura, púrpura de Henoch-Schonlein, prurito.
<b>Trastornos renales y urinarios:</b>	
Muy raras	Fallo renal agudo, hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico, nefritis túbulo-intersticial, necrosis papilar renal.
<b>Trastornos del sistema reproductor y de las mamas:</b>	
Muy raras	Impotencia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</b>	
Frecuentes	Reacción en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección.
Raras	Edema, necrosis en el lugar de la inyección.

\* La frecuencia refleja los datos de tratamientos prolongados a altas dosis (150 mg/día)

Datos procedentes de ensayos clínicos y los datos epidemiológicos indican de forma consistente un incremento en el riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus) asociado al uso de Diclofenaco, particularmente a dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos a largo plazo.

## **SOBREDOSIFICACIÓN Y TRATAMIENTO:**

### ***Síntomas:***

No se conoce un cuadro típico resultado de una sobredosis con Diclofenaco.

En caso de sobredosificación, se pueden observar los síntomas siguientes: vómitos, hemorragia gastrointestinal, diarrea, mareos, tinnitus o convulsiones. En el caso de sobredosis significativa es posible que se produzca fallo renal agudo y daño hepático.

### ***Tratamiento:***

Las medidas terapéuticas a tomar en caso de sobredosis aguda con AINEs, 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.

Las medidas especiales como diuresis forzada, diálisis o hemoperfusión son probablemente poco útiles para eliminar los AINEs, incluido el Diclofenaco, debido a su elevada tasa de fijación proteica y a su extenso metabolismo.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO.**

### **CONSERVACIÓN:**

Almacenar a temperatura no mayor de 30° C.

### **PRESENTACIONES:**

Caja conteniendo 5 ampollas.

**MANTENGASE ALEJADO DE LOS NIÑOS.**