

respuesta clínica caracterizada por una marcada mejoría de los signos y síntomas, tales como dolor en reposo, dolor en movimiento, rigidez matinal, tumefacción de las articulaciones, así como por una mejora de la capacidad funcional.

En las inflamaciones postraumáticas, diclofenac alivia y reduce la tumefacción inflamatoria y el edema traumático. En los ensayos clínicos se ha comprobado el marcado efecto analgésico que proporciona diclofenac en los estados dolorosos no reumáticos de mediana gravedad y graves. Los estudios clínicos han mostrado asimismo que diclofenac calma los dolores en la dismenorrea primaria.

Población pediátrica

Existe poca experiencia en estudios clínicos sobre el uso de diclofenac en pacientes pediátricos con artritis reumatoide juvenil/artritis idiopática juvenil (JRA/JIA). En un estudio aleatorizado, doble ciego de 2 semanas de duración y en grupos paralelos, realizado en niños entre 3 y 15 años con JRA/JIA, se comparó la eficacia y seguridad de 2-3 mg/kg de diclofenac con ácido acetyl salicílico (ASS, 50-100 mg/kg/día) y con placebo, - 15 pacientes en cada grupo. En la evaluación global, 11 de 15 pacientes tratados con diclofenac, 6 de 12 con aspirina y 4 de 15 con placebo, mostraron mejoría, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). El número de articulaciones dolorosas disminuyó con diclofenac y AAS, pero aumentó con placebo. En un segundo estudio aleatorizado, doble ciego de 6 semanas de duración, de grupos paralelos en niños entre 4 y 15 años con JRA/JIA, la eficacia de diclofenac (dosis diaria 2-3 mg/kg, $n = 22$) resultó comparable a la de indometacina (dosis diaria 2-3 mg/kg, $n = 23$).

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción: La concentración plasmática máxima media de 1,5 microgramos/ml (5 micromol/l) se alcanza en promedio a las dos horas de la ingestión de un comprimido de 50 mg. Tras la ingestión de un comprimido con o después de una comida, su paso a través del estómago es más lento que cuando se toma antes, pero la cantidad de sustancia activa absorbida permanece inalterada. Las concentraciones plasmáticas alcanzadas en niños a los que se administraron dosis equivalentes (mg/kg de peso) son similares a las obtenidas en adultos.

Dado que aproximadamente la mitad de la sustancia activa sufre un efecto de primer paso hepático, tras administración oral o rectal, el área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) es aproximadamente la mitad de la obtenida tras administración de la misma dosis por vía parenteral.

El perfil farmacocinético permanece inalterado tras la administración repetida. No se produce acumulación siempre que se respeten los intervalos de dosificación recomendados.

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

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

Biotransformación

La biotransformación del diclofenac 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'-metoxidiclofenac), la mayoría de los cuales se convierten en gran parte en conjugados glucurónicos. Dos de estos metabolitos fenólicos son biológicamente activos pero en mucho menor grado que el diclofenac.

Eliminación

El aclaramiento sistémico total del diclofenac del plasma es de 263 + 56 ml/min. La semivida terminal en plasma es de 1-2 horas. Cuatro de los metabolitos, incluyendo los dos activos tienen también semividas plasmáticas cortas de 1-3 horas. Uno de los metabolitos, el 3'-hidroxi-4'-metoxidiclofenac tiene una semivida plasmática mucho más larga, sin embargo, este metabolito es prácticamente inactivo. Aproximadamente el 60% de la dosis administrada se excreta con la orina como conjugado glucurónico de la molécula intacta y como metabolitos, la mayoría de los cuales son también convertidos a conjugados glucurónicos. Menos del 1% se excreta como sustancia inalterada. El resto de la dosis se elimina en forma de metabolitos a través de la bilis con las heces.

Linealidad

La cantidad absorbida es linealmente proporcional a la dosis ingerida.

Poblaciones especiales

No se han observado diferencias relevantes en la absorción, metabolismo y excreción en función de la edad. En pacientes con trastornos renales, no se ha observado acumulación de sustancia activa inalterada, a partir de la cinética de dosis única, cuando se aplica la pauta posológica usual. Con un aclaramiento de creatinina <10 ml/min, los niveles plasmáticos calculados en estado estacionario de los metabolitos hidroxilados son unas cuatro veces más elevados que en sujetos sanos. Sin embargo, los metabolitos se excretan finalmente a través de la bilis. En presencia de hepatitis crónica o cirrosis no descompensada, la cinética del diclofenac no se ve afectada.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos obtenidos de estudios de toxicidad aguda y repetida, así como de estudios de genotoxicidad y carcinogénesis parecen indicar que el diclofenac no presenta un riesgo específico para humanos a las dosis terapéuticas utilizadas. En los estudios preclínicos estándar en animales no hubo evidencia de potencial teratogénico de diclofenac en ratones, ratas o conejos. Sin embargo, diclofenac puede afectar negativamente a la gestación y/o desarrollo del embrión/feto en mujeres.

En ratas, diclofenac no influyó en la fertilidad de los animales genitores, a excepción de un mínimo efecto fetal, a dosis tóxicas maternas. El desarrollo prenatal, perinatal y posnatal de las crías no se vio afectado. Sin embargo el diclofenac puede alterar la fertilidad en mujeres.

La administración de AINEs, incluido diclofenac, inhibe la ovulación en conejos, la implantación y placentación en ratas, y produce el cierre prematuro del conducto arterial en ratas preñadas. Diclofenac, a dosis tóxicas maternas, se ha asociado en ratas a distocia, gestación prolongada, disminución de la supervivencia fetal y retraso del crecimiento intrauterino. Los mínimos efectos de diclofenac en la reproducción y parto así como en la construcción del conducto arterial en el útero son consecuencias farmacológicas de esta clase de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con el C.I.A.T., Teléfono 1722.

Conservación

Conservar a temperatura ambiente, entre 15 y 30 C.

Presentación

Envases conteniendo 10 comprimidos recubiertos.

FLOGOSIN®

Diclofenac potásico

Comprimidos recubiertos



Fórmula

Cada comprimido recubierto contiene:

Diclofenac potásico 50 mg

Excipientes c.s.

Indicaciones terapéuticas

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

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.

Adultos:

En casos leves, así como en tratamientos prolongados son generalmente suficientes 100 mg al día. La dosis máxima diaria recomendada es de 100 a 150 mg. Resulta adecuada la administración en 2-3 tomas diarias. En la dismenorrea primaria, la dosis diaria, que deberá ajustarse individualmente, es de 50-200 mg. Se administrará una dosis inicial de 50-100 mg y si es necesario se aumentará en los siguientes ciclos menstruales. El tratamiento debe iniciarse cuando aparezca el primer síntoma. Dependiendo de su intensidad, se continuará unos días.

Poblaciones especiales:

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada (de más de 65 años)

La farmacocinética de diclofenac no se altera en los pacientes de edad avanzada, por lo que no se considera necesario modificar la dosis ni la frecuencia de administración.

Sin embargo, al igual que con cualquier antiinflamatorio no esteroideo (AINE), con diclofenac, 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 y hepática y de recibir medicación concomitante. En concreto, se recomienda emplear la dosis eficaz más baja en estos pacientes.

Pacientes con factores de riesgo cardiovasculares

Los pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular solo deben tratarse con este medicamento tras una cuidadosa consideración y a dosis de ≤ 100 mg diarios, en el caso de tratamientos de más de 4 semanas.

Insuficiencia renal

Diclofenac está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave. No se han llevado a cabo estudios específicos en pacientes con disfunción renal, por lo tanto no se puede hacer ninguna recomendación de ajuste de dosis. Se recomienda precaución al administrar diclofenac a los pacientes con disfunción renal leve a moderada.

Insuficiencia hepática

Diclofenac está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se han llevado a cabo estudios específicos en pacientes con disfunción hepática, por lo tanto no se puede hacer ninguna recomendación de ajuste de dosis. Se recomienda precaución al administrar diclofenac a los pacientes con disfunción hepática leve a moderada.

Forma de administración:

Uso oral. Los comprimidos deben tragarse enteros con líquido preferentemente antes de las comidas. No deben dividirse ni masticarse.

Contraindicaciones

Este medicamento no debe administrarse en los siguientes casos:

- Pacientes con hipersensibilidad al diclofenac o a alguno de los excipientes.
- Al igual que otros AINEs, diclofenac 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 insuficiencia hepática grave.
- Pacientes con insuficiencia renal grave.
- Pacientes con trastornos 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 del embarazo.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

Las reacciones adversas pueden reducirse si se utiliza la menor dosis eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas y a continuación, riesgos gastrointestinales y cardiovasculares.

Se debe evitar la administración concomitante de diclofenac 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 AINEs, con diclofenac, 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, diclofenac puede enmascarar los signos y síntomas de una infección debido a sus propiedades farmacodinámicas.

Riesgos gastrointestinales

Durante el tratamiento con AINEs, entre los que se encuentra el diclofenac, 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 diclofenac, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

Al igual que los demás AINEs, se ha de tener precaución cuando se prescriba diclofenac 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, 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 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 diclofenac, 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.

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 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 diclofenac, particularmente a dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos a largo plazo. En



LAZAR S.A.
Blv. Artigas 1158
Tel.: 2708 8494
MONTEVIDEO

consecuencia, los pacientes que presenten insuficiencia cardiaca congestiva (clasificación I de NYHA) y los pacientes con factores de riesgo cardiovascular (p.ej, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, hábito tabáquico) solo se deben tratar con diclofenac tras una cuidadosa consideración y a dosis de ≤ 100 mg diarios, en el caso de tratamientos de más de 4 semanas. Dado que los riesgos cardiovasculares de diclofenac 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 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 tromboticos 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 este medicamento sólo se recomienda durante un breve periodo de tiempo. Pero si se administra este medicamento durante un período más prolongado, es aconsejable, como ocurre con otros AINEs, efectuar recuentos hemáticos. Como otros AINEs diclofenac puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria. Los pacientes con problemas de hemostasia deben ser cuidadosamente controlados.

Efectos respiratorios (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. Parece que los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento: la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Debe suspenderse inmediatamente la administración de diclofenac ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

Riesgos de reacciones hepáticas

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

Los AINEs, incluido el diclofenac, pueden producir una elevación de los enzimas hepáticos. Durante el tratamiento prolongado con diclofenac 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, diclofenac 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 diclofenac, se deberá tener especial precaución en los pacientes con función cardiaca o renal alteradas, antecedentes de hipertensión, en personas de edad avanzada, en los pacientes que están 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 diclofenac en tales casos. El cese del tratamiento suele ir seguido de la recuperación hasta el estado previo al mismo.

Uso en pacientes de edad avanzada

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.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

(Inclusive las observadas con otras formas de administración de diclofenac)

- Lítio: Si se usa concomitantemente, diclofenac puede aumentar la concentración plasmática de lítio. Se recomienda el control de los niveles séricos de lítio.
- Digoxina: Si se usa concomitantemente, diclofenac puede aumentar las concentraciones plasmáticas de digoxina. Se recomienda el control de los niveles séricos de digoxina.
- Antagonistas del calcio (isradipino, verapamilo): Hay estudios en los que se ha registrado una disminución en su eficacia terapéutica por acción de diclofenac.
- Fármacos antihipertensivos: Como otros AINEs, el uso concomitante de diclofenac y diuréticos o fármacos antihipertensivos (p.ej, beta-bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), puede disminuir su acción antihipertensiva, debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Por tanto el tratamiento deberá administrarse con precaución y los pacientes, especialmente los de edad avanzada, deberán controlar periódicamente su presión arterial. Los pacientes deberán estar convenientemente hidratados y deberá considerarse el control de la función renal tras instaurar el tratamiento concomitante y de forma periódica después. Es particularmente importante en el caso de tratamiento concomitante con diuréticos e IECA, debido al aumento de riesgo de nefrototoxicidad.
- Fármacos que pueden causar una hipotensión: El tratamiento concomitante con fármacos ahorradores de potasio, ciclosporina, tacrolimus o trimetoprim puede asociarse con un aumento de los niveles de potasio, lo cual hace necesaria la monitorización frecuente.
- Otros AINEs y corticosteroides: La administración concomitante de diclofenac y otros AINEs o corticosteroides puede aumentar la aparición de efectos indeseados gastrointestinales.
- Anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios: Se recomienda precaución dado que la administración concomitante podría aumentar el riesgo de hemorragia. Pese a que las investigaciones clínicas no parecen indicar que el diclofenac afecte a la acción de los anticoagulantes, existen informes que señalan un mayor riesgo de hemorragia en pacientes con un tratamiento concomitante de diclofenac y anticoagulantes. Por tanto, se recomienda una cuidadosa vigilancia de estos pacientes.
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal.
- Anti-diabéticos: Los ensayos clínicos han demostrado que diclofenac puede administrarse junto con anti-diabéticos orales sin que influya sobre su efecto clínico. Sin embargo, se han notificado casos aislados de efectos tanto hipoglucémicos como hiperglucémicos con diclofenac que precisaron modificar la dosis de los anti-diabéticos. Por esta razón, se recomienda controlar los niveles de glucosa en sangre como medida de precaución durante el tratamiento concomitante.
- Metotrexato: Diclofenac inhibe el aclaramiento renal tubular de metotrexato por tanto aumenta los niveles de metotrexato. Se recomienda precaución cuando se administran AINEs, incluido el diclofenac, 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: Diclofenac al igual que otros AINEs puede aumentar la nefrototoxicidad de la ciclosporina, debido al efecto sobre las prostaglandinas renales. Por tanto, debe administrarse a dosis menores que las que se utilizarán en pacientes no tratados con ciclosporina.
- Antibacterianos: No hay estudios en los que se ha registrado un incremento de su eliminación por el diclofenac.
- Quinólicnicos: Existen informes aislados de convulsiones que pueden haber sido debidas al uso concomitante de quinolonas y AINEs.
- Ceftriaxona: Hay estudios en los que se ha registrado un incremento de su eliminación por el diclofenac.
- Inhibidores potentes de CYP2C9: Se recomienda precaución cuando se prescribe diclofenac con inhibidores potentes de CYP2C9 (voriconazol), que incrementan significativamente las concentraciones plasmáticas del diclofenac debido a la inhibición del metabolismo del diclofenac.
- Fenitoína: Cuando se utiliza concomitantemente fenitoína con diclofenac, 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 antiinflamatorios no esteroideos.
- Misoprostol: Se puede ver potenciada la toxicidad con antiinflamatorios no esteroideos.
- Pentazocina: Hay estudios en los que se ha registrado la aparición de ataques convulsivos de tipo tónico-clónico con antiinflamatorios no esteroideos.
- Resinas de intercambio iónico (colestiramina, colestipol): Hay estudios en los que se ha registrado una reducción de la eficacia terapéutica del diclofenac por reducción de su absorción.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad:

Como con otros AINEs, el uso de diclofenac puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que estén 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.

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 gastrosquis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se incrementó entre el 1% y el 1,5% aproximadamente. Parece que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento.

En animales, se ha observado un aumento de pérdidas pre- y post-implantación y una mayor letalidad embrionfetal, 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, diclofenac no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza diclofenac 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 a:

- Toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del conducto arterial e hipertensión pulmonar).
- Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo-hidrominiosis.
- Al final del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer a la madre y al neonato a:
 - Posible prolongación del tiempo de hemorragia, debido a un efecto de tipo antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas.
 - Inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto. Consecuentemente, diclofenac, como otros AINEs, está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo.

Lactancia:

Como otros AINEs, diclofenac pasa a la leche materna, en pequeñas cantidades. Por tanto no deberá administrarse diclofenac durante la lactancia para evitar efectos indeseados en el lactante.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de diclofenac 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 este medicamento 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 ulceroosa, exacerbación de colitis ulceroosa 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 ($\geq 1/1.000$) a $< 1/100$, raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Hipersensibilidad anafiláctica y reacciones anafilactoides (inclusive hipotensión y shock). Muy raras: Angioedema (inclusive edema facial).

Trastornos psiquiátricos

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

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea, mareo. Raras: Somnolencia. Muy raras: Parestesias, alteraciones de la memoria, convulsiones, ansiedad, temblor, meningitis, disgeusia, accidente cerebrovascular.

Trastornos oculares

Muy raras: Alteraciones visuales, visión borrosa, diplopia.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: Vértigo. Muy raras: Tinnitus, alteración del oído.

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: Infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, palpitaciones, dolor torácico.

Trastornos vasculares

Muy raras: Hipertensión, vasculitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: Asma (inclusive disnea). Muy raras: Neumonitis.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, vómitos, diarreas, dispepsia, dolor abdominal, flatulencia, disminución del apetito. 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. Frecuencia no conocida: Colitis isquémica.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Aumento de las transaminasas séricas. Raras: Hepatitis con o sin ictericia, alteración hepática. Casos aislados: Hepatitis fulminante, necrosis hepática, insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción. Raras: Urticaria. Muy raras: Dermatitis 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.

Trastornos renales y urinarios

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Raras: Edema.

* 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 tromboticos arteriales (por ejemplo infarto de miocardio o ictus) asociado al uso de diclofenac, particularmente a dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos a largo plazo.

Sobredosis

Síntomas

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

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 diclofenac, 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 diclofenac, debido a su elevada tasa de fijación proteica y a su extenso metabolismo. Tras la ingestión de una sobredosis potencialmente tóxica, se deberá considerar la administración de carbón activado y la descontaminación gástrica (p.ej, vómitos, lavado gástrico) tras la ingestión de una sobredosis que ponga en peligro la vida del paciente.

Propiedades farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico (Código ATC): M01AB05, Productos antiinflamatorios y antirreumáticos, no esteroideos, derivados del ácido acético y sustancias relacionadas.

Mecanismo de acción

Diclofenac, sustancia activa de este medicamento, 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.

Diclofenac no suprime in vitro la biosíntesis de proteoglicanos en el cartílago, a concentraciones equivalentes a las que se alcanzan en humanos.

Efectos farmacodinámicos:

En las afecciones reumáticas, las propiedades antiinflamatorias y analgésicas de diclofenac proporcionan una