

# DIOXAFLEX

## Diclofenaco Sódico 50 mg

**Comprimidos Recubiertos**  
Industria Argentina

EXPENDIO BAJO RECETA

### FÓRMULA

Cada Comprimido Recubierto contiene: Diclofenaco Sódico 50 mg. Excipientes: Lactosa, Anhídrido Silícico Coloidal, Carboximetilcelulosa Reticulada, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina, Opadry II YS-30-18056 White (\*1), Tartrazina, Opadry II YS-19-19054 (\*2) Clear.

(\*1) Opadry II YS-30-18056 White está compuesto por Lactosa, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Triacetina.

(\*2) Opadry II YS-19-19054 Clear está compuesto por Hipromelosa, Maltodextrina, Triacetina.

**Este medicamento es Libre de Gluten.**

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

**Analgésico, antiinflamatorio y antipirético.** Código ATC M01A805.

### INDICACIONES

Procesos inflamatorios agudos y crónicos:

-tratamiento agudo o crónico de síndromes y síntomas de artrosis (osteoartritis) y artritis reumatoidea u otras enfermedades reumáticas crónicas inflamatorias (por ejemplo: espondilitis anquilosante).

- dolor musculoesquelético.
- tratamiento sintomático del ataque agudo de gota.
- dolor posquirúrgico y/o postraumático.
- dismenorrea primaria.
- síndrome febril.

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

#### **Acción Farmacológica**

Diclofenaco mediaría la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas produce efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos.

Diclofenaco, nombre químico ácido 2-6-aminofenilacetílico, es un antiinflamatorio no esteroideo derivado del ácido fenilacético. El mecanismo de acción farmacológico resulta en parte de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y de su liberación durante el proceso inflamatorio. Las prostaglandinas desempeñan un papel esencial en el desarrollo de la inflamación, del dolor y de la fiebre. En este sentido, Diclofenaco inhibe ambas isoenzimas ciclooxigenasas conocidas actualmente (COX1 y COX2). Diclofenaco en altas concentraciones inhibe la formación de metabolitos del ácido araquidónico, incluyendo leucotrienos y del ácido 5-hidroxiciclooctatetraeno (5-HETE). Además, puede inhibir la migración de leucocitos, incluyendo leucocitos polimorfonucleares, hacia el sitio de la inflamación e inhibe la agregación plaquetaria por ADP y colágeno. Diclofenaco impide la liberación de enzimas lisosomales a partir de leucocitos polimorfonucleares e inhibe la producción de superóxido y la quimiotaxis leucocitaria.

Su efecto analgésico se relaciona con la disminución de los mediadores de la vía nociceptiva, bloqueando la generación de impulsos a nivel periférico. Asimismo se localiza una acción central, de mecanismo no opioide, a nivel hipotalámico.

Posee además un efecto antipirético vinculado con la disminución de la actividad de las prostaglandinas a nivel hipotalámico, en el centro termorregulador, favoreciendo la pérdida de calor.

Diclofenaco Sódico no suprime in vitro la biosíntesis de prostagolinas en el cartilago, a concentraciones equivalentes a las que se alcanzan en humanos.

En las afecciones reumáticas, las propiedades antiinflamatorias y analgésicas de Diclofenaco Sódico proporcionan una respuesta clínica caracterizada por una marcada mejoría de los signos y síntomas, tales como dolor en reposo, dolor en movimiento, rigidez matinal, tumefacción de las articulaciones, así como por una mejora de la capacidad funcional.

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

En los ensayos clínicos se ha comprobado el marcado efecto analgésico que proporciona Diclofenaco en los estados dolorosos no reumáticos de marcada gravedad y graves. Los estudios clínicos han mostrado asimismo que Diclofenaco calma los dolores en la dismenorrea primaria.

#### **Farmacocinética**

##### **Absorción**

Diclofenaco es absorbido de manera rápida y completa después del pasaje por el estómago. La biodisponibilidad no depende del momento de la ingesta de alimentos.

La concentración plasmática máxima media de 1,5 mcg/ml (5 mcmol/l) se alcanza en promedio a las dos horas de la ingesta de un comprimido de 50 mg. Tras la ingesta de un comprimido con o después de una comida, su paso a través del estómago es más lento que cuando se toma en ayunas, pero la cantidad de principio activo absorbido permanece inalterado.

Dado que aproximadamente la mitad del principio activo sufre un efecto de primer paso hepático, tras la administración oral, el área bajo la curva de la concentración plasmática (ABC) es aproximadamente la mitad de la obtenida tras la 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**

Diclofenaco se une en un 99,7% a las proteínas plasmáticas, principalmente a albúmina (99,4%). El volumen aparente de distribución es de 0,12 - 0,17 l/kg.

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, la concentración del principio activo es más elevada en el líquido sinovial que en plasma y se mantiene más alta durante 12 horas.

En una madre lactante, se han detectado bajas concentraciones de Diclofenaco en leche materna (100 ng/ml). La cantidad estimada que el lactante puede ingerir tras amamantar sería equivalente a 0,03 mg/kg/dosis diaria.

##### **Metabolismo o biotransformación**

La biotransformación de Diclofenaco tiene lugar en parte por glucuronidación de la molécula intacta, pero principalmente por hidroxilación simple y múltiple y metoxilación, dando lugar a varios metabolitos fenólicos (3'-hidroxil-, 4'-hidroxil-, 5-hidroxi-, 4',5'-dihidroxi- y 3'-hidroxil-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.

El aclaramiento plasmático de Diclofenaco tras la 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 media plasmáticas cortas de 1-3 horas. Uno de los metabolitos, el 3'-hidroxil-4'-metoxidiclofenaco tiene una vida media plasmática mucho más prolongada. Sin embargo, este metabolito es prácticamente inactivo.

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

##### **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 del principio activo inalterado, 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 hidroxil 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 Diclofenaco no se ve afectada.

### POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis y duración del tratamiento se establecerá individualmente de acuerdo con el criterio médico y el cuadro clínico del paciente.

Las reacciones adversas se pueden minimizar utilizando la dosis eficaz más baja durante el período de tratamiento más corto posible para controlar los síntomas (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

#### **Como posología media de orientación se aconseja**

Adultos y niños mayores de 12 años

Dosis inicial: 1 comprimido de **Dioxaflex** (50 mg) cada 8 horas.

Dosis de mantenimiento: 1 comprimido de **Dioxaflex** (50 mg) cada 12 horas.

Dosis máximas: 3 comprimidos de **Dioxaflex** (150 mg) por día, repartidos en 3 tomas (cada 8 horas).

#### **Modo de administración**

Los comprimidos deben ingerirse con suficiente líquido (por ejemplo, un vaso con agua) indistintamente antes, durante o después de comidas ligeras. La administración conjuntamente con comidas abundantes puede disminuir la velocidad de absorción del principio activo.

#### **Poblaciones especiales**

Población pediátrica

Esta forma farmacéutica no es adecuada para niños menores de 12 años.

#### **Formas de edad avanzada**

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

Sin embargo, al igual que con cualquier antiinflamatorio no esteroideo (AINE), con Diclofenaco deberán adoptarse precauciones en el tratamiento de estos pacientes, que por lo general son más propensos a presentar reacciones adversas; y que tienen más probabilidad de presentar alteraciones de la función renal, cardiovascular o hepática y de recibir medicación concomitante. Por lo tanto, 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 sólo deben tratarse con Diclofenaco tras una cuidadosa consideración y a dosis de ≤100 mg diarios, en el caso de tratamientos de más de 4 semanas (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

#### **Insuficiencia renal**

Diclofenaco está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver "CONTRAINDICACIONES"). No se han llevado a cabo estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, por lo tanto si bien no se puede hacer ninguna recomendación de ajuste de dosis, se recomienda precaución al administrar Diclofenaco en estos pacientes (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

#### **Insuficiencia hepática**

Diclofenaco está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver "CONTRAINDICACIONES"). No se han llevado a cabo estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, por lo tanto si bien no se puede hacer ninguna recomendación de ajuste de dosis se recomienda precaución al administrar Diclofenaco en estos pacientes (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

### CONTRAINDICACIONES

Diclofenaco no debe administrarse en los siguientes casos:

- hipersensibilidad al Diclofenaco o a alguno de los componentes de la formulación.
- pacientes en los que la administración de ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) haya desencadenado ataques de asma, urticaria o rinitis aguda.
- antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados) relacionados con tratamientos anteriores con AINE.
- úlceras pépticas, hemorragia o perforación gastrointestinal activa.
- pacientes con enfermedad de Crohn activa.
- pacientes con colitis ulcerosa activa.
- pacientes con insuficiencia renal grave.
- pacientes con insuficiencia hepática grave.
- pacientes con trastornos de la coagulación.
- insuficiencia cardíaca congestiva establecida (clasificación II-IV de NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.
- tercer trimestre de la gestación.
- período de lactancia (ver "Fertilidad, embarazo y lactancia").

### 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 administrar Diclofenaco concomitantemente con otros productos que contengan el mismo principio activo u otros AINE, 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 debe tener precaución con los pacientes de edad avanzada debido a sus condiciones médicas, especialmente en pacientes de edad avanzada frágil o con bajo peso corporal, donde se recomienda utilizar la menor dosis efectiva.

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

#### **Riesgos gastrointestinales**

Durante el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, entre los que se encuentra 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 pacientes de edad avanzada. 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 AINE, se debe tener precaución se prescribe Diclofenaco en pacientes con síntomas indicativos de alteraciones gastrointestinales o con antecedentes de úlcera gástrica o intestinal, hemorragias o perforación. Se recomienda una estrecha vigilancia médica de estos pacientes. El riesgo de hemorragia gastrointestinal es mayor cuando se utilizan dosis recientes de AINE en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación (ver "CONTRAINDICACIONES"). Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la menor dosis efectiva. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (por ejemplo 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 de reacciones adversas gastrointestinales (ver "Interacciones medicamentosas").

Se debe advertir a los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, y en especial a los adultos de edad avanzada, 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 tener especial precaución en 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, antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico y antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ver "Interacciones medicamentosas").

En caso de hemorragia gastrointestinal o de úlcera, interrumpir inmediatamente el tratamiento.

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

#### **Riesgos cardiovasculares y cerebrovasculares**

Se debe tener especial precaución 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 AINE.

Datos procedentes de ensayos clínicos y datos epidemiológicos indican de forma consistente un incremento en el riesgo de acontecimientos tromboticos arteriales (por ejemplo: infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) 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 (por ejemplo: hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, hábito tabaquico) sólo se deben tratar con Diclofenaco tras una cuidadosa consideración y a dosis ≤ 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.

La necesidad de continuación del tratamiento y la respuesta al mismo, especialmente cuando el tratamiento dure más de 4 semanas.

Los pacientes deben estar alertas ante signos y síntomas de acontecimientos tromboticos arteriales graves (por ejemplo: 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 periodo de tiempo. Si se administrase Diclofenaco durante un periodo más prolongado, es aconsejable, como ocurre con otros AINEs, efectuar recuentos hemáticos.

Como otros AINE, Diclofenaco puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria. Los pacientes con problemas de hemostasia deben ser cuidadosamente controlados.

#### **Riesgos de reacciones cutáneas**

Se han descrito reacciones cutáneas graves, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara, menor a un caso cada 10000 pacientes, en asociación con la utilización de AINE (ver "REACCIONES ADVERSAS"). 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.

#### **Riesgo de reacciones hepáticas**

Pueden presentarse elevación de las enzimas hepáticas. Estas anomalías de laboratorio pueden progresar, permanecer sin cambios o ser transitorias.

Como ocurre con otros AINE, si las pruebas hepáticas anormales persisten o empeoran, aparecerán signos clínicos y/o síntomas relacionados con enfermedad hepática (por ejemplo: náuseas, vómitos, fatiga, prurito, ictericia, rash, eosinofilia), el tratamiento debe ser discontinuado por precaución. Puede en algunos casos evidenciarse una hepatitis sin síntomas de prodrómicos.

Durante el tratamiento prolongado con Diclofenaco deberá controlarse la función hepática como medida de precaución.

En los pacientes con insuficiencia hepática que inician tratamiento con Diclofenaco deberá monitorizarse los niveles de transaminasas hepáticas dado que el tratamiento podría empeorar dicho cuadro hepático.

#### **Efectos respiratorios (asma pre-existente)**

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 antiinflamatorios no esteroideos como exacerbaciones de asma (también llamado intolerancia a analgésicos / asma por analgésicos), edema de Quincke o urticaria. Por lo tanto, se recomienda precaución especial en estos pacientes. Esto también es aplicable a pacientes que son alérgicos a otras sustancias, por ejemplo con reacciones cutáneas, prurito o urticaria.

#### **Efectos renales**

Debido a que se han comunicado casos de retención de líquidos y edema asociado al tratamiento con AINE, incluido el Diclofenaco, los pacientes con mayor riesgo de presentar efectos adversos, en los que se deberá tener especial precaución, son aquellos con alteración previa de la función renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, antecedentes de hipertensión arterial, pacientes de edad avanzada, pacientes tratados con diuréticos o con otros medicamentos que puedan afectar la función renal de forma significativa y aquellos con depleción renal antes del tratamiento por cualquier causa, por ejemplo en la fase pre o posoperatoria de intervenciones quirúrgicas mayores (ver "CONTRAINDICACIONES"). En estos pacientes las reacciones por antiinflamatorios no esteroideos como exacerbaciones de asma (también llamado intolerancia a analgésicos / asma por analgésicos), edema de Quincke o urticaria. Por lo tanto, se recomienda precaución especial en estos pacientes. Esto también es aplicable a pacientes que son alérgicos a otras sustancias, por ejemplo con reacciones cutáneas, prurito o urticaria.

Los pacientes con insuficiencia hepática que inician tratamiento con Diclofenaco deberá monitorizarse los niveles de transaminasas hepáticas dado que el tratamiento podría empeorar dicho cuadro hepático.

Los pacientes de edad avanzada sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINE, especialmente hemorragias y perforaciones gastrointestinales que pueden ser mortales. Además de poder causar retención de líquidos, pudiendo producir complicaciones cardiovasculares y reducción de la eficacia de los tratamientos antihipertensivos. Se recomienda utilizar en estos pacientes la menor dosis efectiva.

#### **Interacciones medicamentosas**

Litio: Diclofenaco puede disminuir la depuración renal de litio y elevar los niveles plasmáticos del mismo, con el consiguiente riesgo aumentado de efectos adversos. 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.

Fármacos antihipertensivos: al igual que con otros AINE, el uso de Diclofenaco puede disminuir la acción antihipertensiva de fármacos empleados para el tratamiento de la hipertensión arterial como diuréticos, beta-bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Por lo tanto, el tratamiento deberá administrarse con precaución y los pacientes, especialmente los de edad avanzada, deberán controlar periódicamente su presión arterial. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y deberá considerarse el control de la función renal tras instaurar el tratamiento concomitante y de forma periódica. Es particularmente importante en el caso de tratamiento concomitante con diuréticos e IECA, debido al aumento de riesgo de nefrotoxicidad.

Antagonistas del calcio (verapamilo): se ha registrado en algunos estudios una disminución en su eficacia terapéutica por acción del Diclofenaco.

Potasio: que pueden causar una hipopotasemia; 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.

Fenitina y fenobarbital: cuando se utiliza concomitantemente fenitina con Diclofenaco, se recomienda una monitorización de los niveles plasmáticos de la fenitina, ya que se espera un aumento a la exposición a la fenitina. En pacientes bajo tratamiento crónico con fenobarbital, se han reportado reacciones adversas por barbitúricos, luego del inicio del tratamiento con Diclofenaco.

Alcohol: se puede ver potenciada la toxicidad de los AINE.

Misoprostol: se puede ver potenciada la toxicidad con AINE.

Resinas de intercambio iónico (colestiramina o colestipol): hay estudios en los que se ha registrado una reducción de la eficacia terapéutica de Diclofenaco por reducción de su absorción.

Pentazocina: Hay estudios en los que se ha registrado la aparición de ataques convulsivos de tipo tónico -clónico con antiinflamatorios no esteroideos.

#### **Datos preclínicos de seguridad**

Los datos preclínicos obtenidos de estudios de toxicidad aguda y repetida, así como de estudios de genotoxicidad y carcinogénesis indican que Diclofenaco no presenta un riesgo específico para humanos a las dosis terapéuticas utilizadas. En los estudios preclínicos estándar en animales no hubo evidencia de potencial teratogéno de Diclofenaco en ratones, ratas o conejos. Sin embargo, Diclofenaco puede afectar negativamente la gestación y/o el desarrollo embriofetal en mujeres (ver "Fertilidad, embarazo y lactancia").

Los pacientes con insuficiencia hepática que inician tratamiento con Diclofenaco deberán controlarse la función hepática como medida de precaución.

En los pacientes con insuficiencia hepática que inician tratamiento con Diclofenaco deberá monitorizarse los niveles de transaminasas hepáticas dado que el tratamiento podría empeorar dicho cuadro hepático.

Sin embargo Diclofenaco puede alterar la fertilidad en mujeres.

La administración de AINE, incluido Diclofenaco, inhibe la ovulación, cono, la implantación y placentación en ratas, y produce el cierre prematuro del conducto arterial en ratas preñadas. La reproducción a parto toxías maternas, se ha asociado en ratas a distocia, gestación prolongada, disminución de la supervivencia fetal y retraso del crecimiento intrauterino. Los mínimos efectos de Diclofenaco en la reproducción, a dosis así como en la constricción del conducto arterial en el útero son consecuencias farmacológicas de esta clase de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (ver "CONTRAINDICACIONES" y "Fertilidad, embarazo y lactancia").

### Fertilidad, embarazo y lactancia

Como con otros AINE, el uso de Diclofenaco 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 deberá 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 embriofetal. Datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto, malformaciones cardíacas y gastrointestinales tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se mayor entre el 1% y el 1,5% aproximadamente. Es probable que el riesgo aumente con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, se ha observado un aumento de pérdidas pre y post-implantación y un mayor letalidad en el feto fetal, 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 a:

- toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del conducto arterial e hipertensión pulmonar).
- síndrome renal, que puede progresar a falla renal con oligohidramnios.

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, Diclofenaco, como otros AINE, está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver "CONTRAINDICACIONES").

#### **Lactancia**

Como otros AINE, Diclofenaco pasa a la leche materna, en pequeñas cantidades. Debido a las reacciones adversas potencialmente serías que pueden ocurrir en los lactantes, se deberá discontinuar la lactancia a la administración del producto, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre o insignificante.

#### **Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias**

La influencia de Diclofenaco sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias es muy poco 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.

#### **Advertencia sobre excipientes**

Pacientes con intolerancia a la lactosa

Por contener lactosa no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de galactosa o galactosa.

Tartrazina

Este medicamento contiene tartrazina como colorante.

### 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 adultos de edad avanzada (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"). También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, constipación, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"). Se ha observado menos frecuentemente la aparición de gastritis.

Las reacciones adversas (de ensayos clínicos u/o notificaciones espontáneas o referencias bibliográficas se clasifican por órganos y sistemas, 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 para cada reacción adversa: muy frecuentes (≥ 1/100), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/100), raras (≥ 1/1000 a < 1/100), muy raras (< 1/1000) y de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Alteraciones de la sangre y del sistema linfático

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

Alteraciones del sistema inmunológico

*Raras:* hipersensibilidad anafiláctica y reacciones anafilactoides (inclusive hipotensión y shock).

*Muy raras:* angioed