

## FICHA TÉCNICA

### DICLOFENACO STADA 50 mg COMPRIMIDOS EFG

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diclofenaco STADA 50 mg comprimidos EFG

#### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Por comprimido entérico: Diclofenaco (DCI) sódico, 50 mg.

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos entéricos.

#### 4. DATOS CLÍNICOS

##### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de enfermedades reumáticas crónicas inflamatorias tales como artritis reumatoide, espondiloartritis anquilopoyética, artrosis, espondiloartritis.

Reumatismo extraarticular.

Tratamiento sintomático del ataque agudo de gota.

Tratamiento sintomático de la dismenorrea primaria.

Tratamiento de inflamaciones y tumefacciones postraumáticas.

##### 4.2. Posología y forma de administración

Se puede minimizar la aparición de reacciones adversas si se utilizan las menores dosis eficaces durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas (ver sección 4.4).

**Adultos:** En casos leves, así como en tratamientos prolongados se recomienda administrar 75 mg - 100 mg al día.

La dosis máxima diaria inicial en el tratamiento con diclofenaco es de 100-150 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.

Los comprimidos entéricos de Diclofenaco STADA se tomarán enteros con líquido preferentemente antes de las comidas.

**Niños:** La seguridad y eficacia de Diclofenaco STADA 50 mg comprimidos entéricos no se ha establecido en este grupo de pacientes, por lo que no se recomienda su uso en niños.

**Ancianos:** La farmacocinética de Diclofenaco STADA 50 mg comprimidos entéricos no se altera en los pacientes ancianos, por lo que no se considera necesario modificar la dosis ni la frecuencia de administración.

Sin embargo, al igual que con otro fármaco antiinflamatorio no esteroideo, 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 eficaz más baja en estos pacientes.

**Pacientes con alteración renal:** En el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos en pacientes con insuficiencia renal conviene adoptar precauciones.

**Pacientes con alteración hepática:** Aunque no se han observado diferencias en el perfil farmacocinético, se aconseja adoptar precauciones en el uso de fármacos antiinflamatorios.

### 4.3. Contraindicaciones

Diclofenaco STADA comprimidos entéricos no debe administrarse en los siguientes casos:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida al diclofenaco o a cualquiera de los excipientes.
- Al igual que otros antiinflamatorios no esteroideos, Diclofenaco STADA comprimidos entéricos está también contraindicado en pacientes en los que la administración de ácido acetilsalicílico u otros fármacos con actividad inhibidora de la prostaglandinasintetasa haya desencadenado ataques de asma, urticaria o rinitis aguda.
- Pacientes con enfermedad de Crohn activa.
- Pacientes con colitis ulcerosa activa.
- Pacientes con disfunción renal moderada o severa.
- Pacientes con alteración hepática severa.
- Pacientes con desórdenes de la coagulación o que se hallen recibiendo tratamiento con anticoagulantes.
- Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con anti-inflamatorios no esteroideos (AINE).
- Úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados)
- Insuficiencia cardíaca grave.
- Tercer trimestre de la gestación

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### **Advertencias**

##### **Riesgos gastrointestinales:**

Hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones: Durante el tratamiento con anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), 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 de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINE, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación (ver sección 4.3), y en los ancianos. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor posible. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (p.e. 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 (ver a continuación y sección 4.5).

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 anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos, y los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico (ver sección 4.5). Asimismo, se debe mantener cierta precaución en la administración concomitante de corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Si se produjera una hemorragia gastrointestinal o una úlcera en pacientes en tratamiento con Diclofenaco STADA 50 mg comprimidos, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

Los AINE deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa, o enfermedad de Crohn, pues podrían exacerbar dicha patología (ver sección 4.8, reacciones adversas).

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

Se debe tener una precaución especial en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el uso de diclofenaco, sobre todo a dosis altas (150mg diarios) y en tratamientos prolongados, se puede asociar a un moderado aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus).

En consecuencia, los pacientes que presenten hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad coronaria establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas sólo deberían recibir tratamiento con Diclofenaco STADA 50 mg comprimidos si el médico juzga que la relación beneficio-riesgo para el paciente es favorable. Esta misma valoración debería realizarse antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos (p.e. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

#### **Riesgos de reacciones cutáneas graves:**

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa síndrome de Stevens-Johnson, y necrolisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara, menor de un caso cada 10.000 pacientes en asociación con la utilización de AINE (ver sección 4.8). 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 Diclofenaco STADA 50 mg comprimidos ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

#### **Riesgos de reacciones hepáticas:**

Diclofenaco puede producir una elevación de los enzimas hepáticos. 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 producen otros síntomas (p.ej. eosinofilia, rash) deberá interrumpirse el tratamiento. Puede aparecer hepatitis sin síntomas prodrómicos. En pacientes con porfiria diclofenaco puede desencadenar un episodio agudo.

#### **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 antiinflamatorios no esteroideos como exacerbaciones de asma (también llamado intolerancia a analgésicos/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.

Se debe evitar la administración concomitante de Diclofenaco STADA 50 mg comprimidos con otros AINE, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa-2 (Coxib).

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

Uso en ancianos: los ancianos sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINE, y concretamente hemorragias y perforación gastrointestinales, que pueden ser mortales (ver sección 4.2).

Al igual que con otros antiinflamatorios no esteroideos, en casos raros, pueden aparecer reacciones alérgicas, inclusive reacciones anafilácticas o anafilactoides, aunque no haya habido exposición previa al fármaco.

Al igual que otros antiinflamatorios no esteroideos, diclofenaco puede enmascarar los signos y síntomas de una infección debido a sus propiedades farmacodinámicas.

Este medicamento por contener aceite de ricino hidrogenado como excipiente puede producir náuseas, vómitos, cólico y, a altas dosis, purgación severa. No administrar en caso de obstrucción intestinal.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Diclofenaco STADA comprimidos entéricos en niños, por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes.

Debido a la importancia de las prostaglandinas para mantener la irrigación sanguínea renal, se deberá tener especial precaución en los pacientes con función cardíaca o renal alteradas, en personas de edad avanzada, en los pacientes que estén siendo tratados con diuréticos y en aquéllos 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.

Durante el tratamiento prolongado, es aconsejable, como con otros antiinflamatorios no esteroideos, efectuar recuentos hemáticos.

Como otros antiinflamatorios no esteroideos, diclofenaco puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria. Los pacientes con problemas de hemostasia deben ser cuidadosamente controlados.

Se recomienda precaución en pacientes de edad por razones médicas básicas. En concreto se recomienda emplear la dosis eficaz más baja en pacientes de edad avanzada débiles o en los de poco peso.

**Información sobre excipientes :**

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia dada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Por contener aceite de ricino hidrogenado puede provocar molestias de estómago y diarrea.

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

(inclusive las observadas con otras formas de administración de diclofenaco)

- Anticoagulantes: Los AINE pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes tipo dicumarínico (ver sección 4.4).

- Los antiagregantes plaquetarios aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4).
- Los Corticoides pueden también aumentar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinales (ver sección 4.4).
- Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinales (ver sección 4.4).
  
- *Litio y digoxina:* Diclofenaco puede aumentar la concentración plasmática de litio y digoxina.
- *Diuréticos:* Como otros antiinflamatorios no esteroideos, diclofenaco puede disminuir la acción de los diuréticos. El tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio puede asociarse con una hiperpotasemia, lo cual hace necesaria la monitorización frecuente de los niveles séricos de potasio.
- *Antiinflamatorios no esteroideos:* La administración simultánea de diversos antiinflamatorios no esteroideos por vía sistémica puede aumentar la frecuencia de aparición de efectos indeseados.
- *Antidiabéticos:* Los ensayos clínicos han demostrado que diclofenaco puede administrarse junto con antidiabéticos orales sin que influya sobre su efecto clínico. Sin embargo, existen casos aislados de efectos tanto hipo- como hiperglucémicos que precisaron modificar la dosificación de los agentes hipoglucemiantes.
- *Metotrexato:* Se procederá con precaución cuando se administren agentes antiinflamatorios no esteroideos 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:* Debido a los efectos de los agentes antiinflamatorios no esteroideos sobre las prostaglandinas renales, puede producirse un aumento de la nefrotoxicidad de la ciclosporina.
- *Antibacterianos quinolónicos:* Existen informes aislados de convulsiones que pueden haber sido debidas al uso concomitante de quinolonas y antiinflamatorios no esteroideos.

#### **4.6. Embarazo y lactancia**

No se dispone de información suficiente para garantizar la seguridad de la administración de Diclofenaco STADA comprimidos entéricos durante el embarazo. No se recomienda la administración de Diclofenaco STADA comprimidos entéricos a menos que resulte imprescindible y que el médico lo aconseje.

Tras dosis diarias de 150 mg, la sustancia activa pasa a la leche materna, aunque en cantidades tan pequeñas que no son de esperar efectos indeseados en el lactante. Por ello, se valorará su administración durante la lactancia.

#### 1) Primer y segundo trimestre de la gestación

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas, puede afectar negativamente la gestación y/o el desarrollo del embrión/feto. Datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de 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 desde menos del 1% hasta aproximadamente el 1,5%. Parece que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. Durante el primer y segundo trimestres de la gestación, <Nombre comercial> no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza <Nombre comercial> una mujer que intenta quedarse embarazada, o durante el primer y segundo trimestres de la gestación, la dosis y la duración del tratamiento deben reducirse lo máximo posible.

#### 2) 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 cardio-pulmonar (con cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar)
- Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo-hidroamniosis.
- 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 STADA 50 mg comprimidos está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver sección 4.3).

3) Fertilidad: El uso de Diclofenaco STADA 50 mg comprimidos puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que están intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que están siendo sometidas a una investigación de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento

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

Los pacientes que experimenten vértigo u otros trastornos del sistema nervioso central, incluyendo trastornos visuales, deberán evitar conducir vehículos o manejar maquinaria.

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

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden producirse úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, en algunos casos mortales, especialmente en los ancianos (ver sección 4.4). 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 (ver sección 4.4 advertencias y precauciones especiales de empleo). Se ha observado menos frecuentemente la aparición de gastritis.

Estimación de frecuencias: Frecuentes >10%, ocasionales 1-10%, raros 0,001%-1%, casos aislados <0,001%.

### **Tracto gastrointestinal**

*Ocasionales:* dolor epigástrico, náuseas, vómitos, diarrea, calambres abdominales, dispepsia, flatulencia, anorexia.

*Raros:* hemorragia gastrointestinal (hematemesis, melena, diarrea sanguinolenta), úlcera gástrica o intestinal con o sin hemorragia o perforación.

*Casos aislados:* estomatitis aftosa, glositis, lesiones esofágicas, bridas intestinales en región diafragmática, trastornos del tracto intestinal bajo como colitis hemorrágica inespecífica y exacerbación de colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn; estreñimiento, pancreatitis.

### **Sistema nervioso central**

*Ocasionales:* cefaleas, mareos, vértigo.

*Raros:* somnolencia.

*Casos aislados:* trastornos sensoriales, incluyendo parestesias, trastornos de la memoria, desorientación, insomnio, irritabilidad, convulsiones, depresión, ansiedad, pesadillas, temblor, reacciones psicóticas, meningitis aséptica.

### **Órganos sensoriales especiales**

*Casos aislados:* trastornos de la visión (visión borrosa, diplopía), alteración de la capacidad auditiva, tinnitus, alteraciones del gusto.

### **Piel**

*Ocasionales:* erupciones cutáneas.

*Raros:* urticaria.

Muy raros: Reacciones ampollosas incluyendo el Síndrome de Stevens Johnson y la Necrolisis Epidérmica Tóxica.

*Casos aislados:* erupciones vesiculares, eccemas, eritema multiforme, eritrodermia (dermatitis exfoliativa), caída del cabello, reacción de fotosensibilidad, púrpura, inclusive púrpura alérgica.

### **Riñones**

*Raros:* edema.

*Casos aislados:* fallo renal agudo, trastornos urinarios, tales como hematuria, proteinuria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, necrosis papilar.

## **Hígado**

*Frecuentes:* aumento de las transaminasas séricas.

*Raros:* hepatitis con o sin ictericia.

*Casos aislados:* hepatitis fulminante.

## **Sangre**

*Casos aislados:* trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, anemia aplásica, agranulocitosis.

## **Hipersensibilidad**

*Raros:* reacciones de hipersensibilidad, tales como asma, reacciones sistémicas anafilácticas/anafilactoides, incluyendo hipotensión.

*Casos aislados:* vasculitis, neumonitis.

## **Sistema cardiovascular**

Se han notificado edema, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca en asociación con el tratamiento con AINE.

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de diclofenaco, especialmente en dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos de larga duración puede asociarse con un moderado aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo infarto de miocardio o ictus; ver sección 4.4).

*Casos aislados:* palpitaciones, dolor torácico, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva.

## **4.9. Sobredosificación**

El tratamiento de la intoxicación aguda con antiinflamatorios no esteroideos consiste esencialmente en medidas de apoyo y sintomáticas. En caso de sobredosificación, se pueden observar los síntomas siguientes: cefaleas, agitación motora, calambres musculares, irritabilidad, ataxia, vértigos, convulsiones, sobre todo en el niño. Igualmente pueden aparecer dolores epigástricos, náuseas, vómitos, hematemesis, diarrea, úlcera gastro-duodenal, trastornos de la función hepática y oliguria.

Las medidas terapéuticas a tomar en caso de sobredosis son las siguientes:

Se impedirá cuanto antes la absorción de la sobredosis mediante lavado gástrico y tratamiento con carbón activado. Se aplicará un tratamiento de apoyo y sintomático frente a complicaciones como hipotensión, insuficiencia renal, convulsiones, irritación gastrointestinal y depresión respiratoria.

Los tratamientos específicos, como diuresis forzada, diálisis o hemoperfusión son probablemente poco útiles para eliminar los antiinflamatorios no esteroideos, debido a su elevada tasa de fijación proteica y a su extenso metabolismo.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

*Grupo farmacoterapéutico:* Antiinflamatorio no esteroideo.

*Mecanismo de acción:* El 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.

El diclofenaco sódico 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 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 mejora de la capacidad funcional.

En las inflamaciones postraumáticas, 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 mediana gravedad y graves. Los estudios clínicos han mostrado asimismo que diclofenaco calma los dolores en la dismenorrea primaria.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### ***Absorción***

Diclofenaco se absorbe completamente a partir de los comprimidos entéricos tras su paso por el estómago. Aunque la absorción es rápida, su efecto se retrasa debido al recubrimiento entérico del comprimido.

La concentración plasmática máxima media de 1,5 µg/ml (5 µmol/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.

Las concentraciones plasmáticas son directamente proporcionales a la dosis, tanto para Diclofenaco comprimidos entéricos y supositorios como para Diclofenaco Retard.

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 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 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.

### ***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), los cuales son en gran parte convertidos a conjugados glucurónidos. Dos de estos metabolitos fenólicos son biológicamente activos pero en mucho menor grado que el diclofenaco.

### ***Eliminación***

El aclaramiento sistémico total del diclofenaco del plasma es de  $263 \pm 56$  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'-metoxidiclofenaco tiene una semivida plasmática mucho más larga. Sin embargo, este metabolito es virtualmente inactivo.

Aproximadamente el 60% de la dosis absorbida 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.

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 hidroxilo 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.

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

El diclofenaco no influyó en la fertilidad de los animales genitores (ratas) ni en el desarrollo pre-, peri- y postnatal de las crías.

No se detectaron efectos teratógenos en ratones, ratas y conejos. No pudieron demostrarse efectos mutagénicos en varios ensayos in vitro e in vivo y no se detectó potencial cancerogénico en los estudios a largo plazo en ratas y ratones.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

Ácido silícico coloidal, celulosa microcristalina, lactosa, almidón de maíz, polivinilpirrolidona, estearato magnésico, carboximetilalmidón sódico, hipromelosa, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, dióxido de titanio, poliésteres acrílicos dispersos, macrogol, emulsión antiespumante, talco, aceite de ricino hidrogenado.

### **6.2. Incompatibilidades**

No se han descrito

### **6.3. Período de validez**

5 años

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

No conservar a temperatura superior a 30°C.

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

Envase con 40 comprimidos entéricos. Envase blíster de Aluminio/PVC/PE/PVDC

Envase clínico con 500 comprimidos entéricos.

### **6.6. Instrucciones de uso/manipulación**

Sin instrucciones especiales.

### **6.7. Nombre o razón social y domicilio permanente o sede social del titular de la autorización**

LABORATORIO STADA, S.L.

Frederic Mompou, 5

08960 Sant Just Desvern (Barcelona)

**Fecha de la última revisión: diciembre de 2008.**