

# Volforte® 75

## Diclofenac Sódico 75 mg

### Comprimidos recubiertos

### Vía de administración oral

Industria Argentina Venta Bajo Receta

#### FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene: Diclofenac sódico 75 mg. Exipientes: Lactosa monohidrato spray dried 11SD 48,14 mg, Celulosa microcristalina pH 200 21,36 mg, Croscarmelosa sódica 5,10 mg, Almidón glicolato sódico 5,10 mg, Crospovidona 6,80 mg, Laurilsulfato sódico 3,40 mg, Dióxido de silicio coloidal 0,85 mg, Estearato de magnesio 4,25 mg, Acryl-Eze (copolímero de ácido metacrílico/talco/dióxido de titanio/citrato de trietilo/silice/bicarbonato de sodio/auril sulfato de sodio) 20,40 mg, Eritrosina laca aluminíca 0,0679 mg.

Este medicamento contiene Eritrosina como colorante.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiinflamatorio, antirreumático, no esteroideo.

Código ATC: M01AB05

#### INDICACIONES

Tratamiento del dolor leve a moderado, derivado de procesos inflamatorios traumáticos (como por ejemplo fracturas, lumbalgias, esguinces, luxación), quirúrgicos, ortopédicos, odontológicos y asociados a otras cirugías menores.

Tratamiento de los signos y síntomas de la patología reumática articular y de partes blandas (como por ejemplo: artritis reumatoidea, osteoartritis, espondilitis anquilosante, gota aguda, periartritis, tendinitis, tenosinovitis y bursitis).

Tratamiento de la dismenorrea primaria.

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

##### Acción Farmacológica

Volforte 75 mg contiene como principio activo al diclofenac sódico, un analgésico antiinflamatorio no esteroideo (AINE), nombre químico: ácido 2-6-aminofenilacético. Es un derivado del ácido fenilacético con intensa acción antiinflamatoria y analgésica.

El mecanismo de acción farmacológica resulta, en parte, por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y de su liberación durante el proceso inflamatorio. En este sentido, el diclofenac inhibe ambas isoenzimas ciclooxygenasas conocidas actualmente (COX1 y COX2). Se ha informado que el diclofenac en altas concentraciones inhibe la formación de metabolitos del ácido araquidónico, incluyendo leucotrienos y de ácido 5-hidroxieicosatetraenoico (5-HETE). Además, puede inhibir la migración de leucocitos, incluyendo leucocitos polimorfonucleares hacia el sitio de la inflamación e inhibe la agregación de plaquetas inducida por ADP y colágeno. El diclofenac 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 postula 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.

##### Farmacocinética

**Absorción:** La disponibilidad sistémica del diclofenac es en promedio un 82% respecto a la que se alcanza con la misma dosis de comprimidos gástrorresistentes, debido a un efecto de primer paso dependiente de la velocidad de liberación. Sin embargo, como resultado de una liberación más lenta, las Cmax alcanzadas son menores.

Las concentraciones máximas medianas de 0,5 microgramos/ml ó 0,4 microgramos/ml (1,6 micromol/l ó 1,25 micromol/l) se alcanzan en promedio a las 4 horas de la administración. Los alimentos no ejercen una influencia clínicamente relevante sobre la absorción ni la disponibilidad sistémica.

Por otra parte, se registran concentraciones plasmáticas medianas de 13 ng/ml (40 nmol/l), al cabo de 24 horas (16 horas). Las concentraciones son aprox. 22 ng/ml ó 25 ng/ml (70 nmol/l ó 80 nmol/l) durante el tratamiento de 75 mg dos veces al día.

Dado que aproximadamente la mitad del principio activo 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:** 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 luego de 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 del principio activo son 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.

**Metabolismo o Biotransformación:** 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'-metoxiclofenac), 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 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'-metoxiclofenac, 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 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.

**Linealidad/No 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 a partir de la cinética de dosis única, cuando se aplica la pauta posológica habitual.

Con un aclaramiento de creatinina <10 ml/min, los niveles plasmáticos calculados en estado estacionario de los metabolitos hidroxí 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 de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. No hubo evidencia de potencial teratógeno del diclofenac en ratones, ratas o conejos, sin embargo, puede afectar negativamente a la gestación y/o desarrollo del embrión/feto en mujeres.

En ratas, el diclofenac no influyó en la fertilidad de los animales genitales, 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, puede alterar la fertilidad en mujeres.

La administración de AINES, incluido el diclofenac, inhibe la ovulación en conejos, la implantación y placentación en ratas, y produce el cierre prematuro del conducto arterial en ratas preñadas.

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 del diclofenac en la reproducción y parte así como en la constricción del conducto arterial en el útero son consecuencias farmacológicas de esta clase de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas.

##### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

En casos leves, así como en tratamientos prolongados son generalmente suficientes 75 a 100 mg al día. La dosis máxima diaria recomendada es de 100 a 150 mg.

En la dismenorrea primaria, la dosis diaria, que deberá ajustarse individualmente, es de 50 a 200 mg. Se administrará una dosis inicial de 50 a 100 mg y si es necesario se aumentará en los siguientes ciclos menstruales.

##### Poblaciones especiales

– **Población pediátrica:** debido a la dosis, no es adecuado en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

– **Pacientes de edad avanzada (de más de 65 años):** la farmacocinética del diclofenac no se altera en estos pacientes. Sin embargo, al igual que con cualquier antiinflamatorio no esteroideo (AINE), deberán adoptarse precauciones en el tratamiento de estos pacientes dado que, son más propensos a los efectos adversos, y tienen más probabilidad de presentar alteraciones de la función renal, cardiovascular o hepática y de recibir medicación concomitante. Asimismo, se requiere especial precaución en pacientes de edad avanzada, débiles o con bajo peso corporal.

Generalmente no se considera necesario modificar la dosis ni la frecuencia de administración.

– **Con factores de riesgo cardiovasculares:** los pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular solo deben tratarse con diclofenac tras una cuidadosa consideración y a dosis de <100 mg diarios, en el caso de tratamientos de más de 4 semanas.

– **Insuficiencia renal:** está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave. No se han llevado a cabo estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal, por lo tanto, no se puede hacer ninguna recomendación de ajuste de dosis.

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

– **Insuficiencia hepática:** está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se han llevado a cabo estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática, por lo tanto, no se puede hacer ninguna recomendación de ajuste de dosis.

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

– **Forma de administración:** los comprimidos deben tragarse enteros con un poco de líquido. No deben dividirse ni masticarse. Se puede tomar con o sin las comidas.

##### CONTRAINDICACIONES

– Hipersensibilidad al diclofenac o a alguno de los excipientes.

– Pacientes en los que la administración de ácido acetilsalicílico u otros AINES pueda desencadenar asma, angioedema, urticaria o rinitis aguda (es decir, reacciones de reactividad cruzada inducidas por AINES).

– Enfermedad de Crohn activa.

– Colitis ulcerosa activa.

– Insuficiencia hepática grave.

– Desórdenes de la coagulación.

– Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados) relacionados con tratamientos anteriores con AINES.

– Úlcera/hemorragia/perforación gastrointestinal activa.

– Insuficiencia cardíaca congestiva establecida (clasificación II-IV de NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.

– Tercer trimestre de gestación.

##### ADVERTENCIAS

– Al igual que con otros AINES, en casos raros, pueden aparecer reacciones alérgicas, inclusive reacciones anafilácticas o anafilactoides, aunque no haya habido exposición previa al medicamento. Las reacciones de hipersensibilidad también pueden evolucionar a un síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede provocar un infarto de miocardio. Los síntomas iniciales de estas reacciones pueden consistir en dolor torácico asociado a una reacción alérgica al diclofenac.

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

– Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares: los pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva de leve a moderada requieren un seguimiento y asesoramiento adecuados, ya que se han notificado casos de retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINES. Los datos de ensayos clínicos y epidemiológicos apuntan consistentemente a un mayor riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ej.: infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) asociado con el uso de diclofenac, particularmente a dosis altas (150 mg al día) y con el uso a largo plazo. Los pacientes con hipertensión de difícil control, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular solo deben ser tratados con diclofenac después de una cuidadosa consideración. Los pacientes con factores de riesgo significativos (por ej.: hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo) de eventos cardiovasculares solo deben ser tratados con diclofenac después de una evaluación cuidadosa.

– Debido a que los riesgos cardiovasculares del diclofenac pueden aumentar con la dosis y la duración del uso, se debe usar la dosis diaria efectiva más baja durante el menor tiempo posible. Se deben realizar evaluaciones periódicas para determinar si el paciente aún requiere alivio de los síntomas y si está respondiendo a la terapia.

– Debe evitarse la administración concomitante de diclofenac con AINES sistémicos, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa-2, ya que no hay evidencia de efectos sinérgicos y existe la posibilidad de efectos indeseables aditivos. Los AINES, incluido el diclofenac, pueden estar asociados con un mayor riesgo de fuga anastomótica gastrointestinal. Se recomienda vigilancia médica estrecha y precaución al usar diclofenac después de una cirugía gastrointestinal.

– Riesgos de reacciones cutáneas graves: se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y necrólisis epidémica tóxica con una frecuencia muy rara, menor de un caso cada 10.000 pacientes. La aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Debe suspenderse inmediatamente el tratamiento ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

– En pacientes con las siguientes enfermedades, el diclofenac solo debe usarse después de una cuidadosa consideración de la relación riesgo/beneficio: en trastornos congénitos del metabolismo de las porfirinas (por ej.: porfiria intermitente aguda); en lupus eritematoso sistémico (LES) y en enfermedades mixtas del colágeno. Se requiere una supervisión médica especialmente cuidadosa en: pacientes con insuficiencia renal, pacientes con disfunción hepática, pacientes inmediatamente después de intervenciones quirúrgicas mayores, pacientes con enfermedades respiratorias y alérgicas, en pacientes que son alérgicos a otras sustancias, ya que también tienen un mayor riesgo de desarrollar reacciones de hipersensibilidad cuando toman diclofenac. Muy raramente se observan reacciones de hipersensibilidad a agua grava (por ej.: shock anafiláctico).

– Si hay signos de una reacción de hipersensibilidad después de tomar diclofenac, se debe suspender la terapia.

– Otra información: si se administra diclofenac durante un período de tiempo más prolongado, se requiere un control regular de los valores hepáticos, la función renal y el hemograma.

– El uso no intencionado de analgésicos a largo plazo, en dosis altas, puede causar dolores de cabeza que no deben tratarse con dosis más altas del medicamento. En general, la ingesta habitual de analgésicos, especialmente cuando se combinan varios analgésicos, puede provocar un daño renal permanente con riesgo de insuficiencia renal (nefropatía por analgésicos).

– Cuando se usan AINES, los efectos adversos relacionados con los medicamentos, especialmente los que afectan el tracto gastrointestinal o el sistema nervioso central, pueden verse incrementados por el consumo simultáneo de alcohol.

– Advertencias sobre excipientes: este medicamento contiene lactosa y sacarina. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento sin consultar antes con su médico.

##### PRECAUCIONES

– Hemorragia, ulceración y perforación gastrointestinales: se han notificado hemorragias, ulceraciones y perforaciones gastrointestinales, que pueden ser mortales, con todos los AINES, y pueden ocurrir en cualquier momento durante la terapia, con o sin síntomas previos de advertencia, y con o sin antecedentes de eventos gastrointestinales graves. Generalmente tienen consecuencias más graves en pacientes de edad avanzada. El riesgo de hemorragia gastrointestinal, ulceración y perforación aumenta con dosis crecientes de AINES en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente en aquellos con complicaciones como hemorragia o perforación y en pacientes de edad avanzada. Para reducir el riesgo de reacciones adversas gastrointestinales en estos pacientes, el tratamiento debe iniciarse y mantenerse a la dosis eficaz más baja. Se debe considerar la terapia combinada con agentes protectores (por ej.: misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) para estos pacientes y también para aquellos pacientes que requieren una terapia concomitante con dosis bajas de ácido acetilsalicílico u otras sustancias que pueden aumentar el riesgo gastrointestinal.

– Los pacientes con antecedentes de daño gastrointestinal, particularmente si son ancianos, deben informar cualquier síntoma abdominal inusual (particularmente sangrado gastrointestinal); esto se aplica en particular al comienzo del tratamiento. Se recomienda precaución en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que pueden aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia, como corticosteroides sistémicos, anticoagulantes como warfarina, fenprocumón, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o agentes antiplaquetarios como el ácido acetilsalicílico.

– Si se produce hemorragia gastrointestinal o ulceración en pacientes que reciben tratamiento con diclofenac, se debe interrumpir el tratamiento. Se requiere una estrecha vigilancia médica y especial

- precaución en pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, ya que su estado podría empeorar. Al igual que con todos los AINEs, incluido el diclofenac, es esencial una estrecha vigilancia médica y se debe tener especial precaución al prescribir diclofenac a pacientes con síntomas que sugieran malestar gastrointestinal o a pacientes con antecedentes de ulceración gastrointestinal, hemorragia, perforación.
- Riesgos de reacciones hepáticas: los pacientes con insuficiencia hepática deberán monitorizarse.
  - Los AINEs pueden producir una elevación de los enzimas hepáticos. Durante el tratamiento prolongado se debe controlar 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 (por ej.: eosinofilia, rash) deberá interrumpirse el tratamiento. Puede aparecer una hepatitis sin síntomas prodromáticos. En pacientes con porfiria, el diclofenac puede desencadenar un episodio agudo.
  - Deterioro de la función cardíaca y renal: dado que se han notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINEs, incluido el diclofenac, se requiere especial precaución en los siguientes pacientes: pacientes con deterioro de la función cardíaca y renal, pacientes con antecedentes de hipertensión, pacientes de edad avanzada, pacientes que reciben tratamiento concomitante con diuréticos y otros medicamentos que pueden afectar significativamente la función renal, pacientes que sufren una reducción significativa del volumen extracelular, por ej.: antes o después de una cirugía mayor. En estos pacientes se recomienda un control preventivo de la función renal. Después de la interrupción de la terapia, por lo general se vuelve a alcanzar el estado anterior al inicio del tratamiento.
  - Efectos hematológicos: al igual que otros AINEs, el diclofenac puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria. Por lo tanto, los pacientes con trastornos de la coagulación deben ser monitoreados cuidadosamente. Al igual que con otros AINEs, se debe controlar el hemograma durante el tratamiento prolongado con diclofenac.
  - Enfermedades respiratorias y alérgicas: en pacientes con asma, rinitis alérgica estacional, inflamación de la mucosa nasal (por ej.: polipos nasales), enfermedad pulmonar obstructiva crónica o infección respiratoria crónica (especialmente cuando los síntomas se asemejan a los de la rinitis alérgica), reacciones a los AINEs como empeoramiento de asma (la llamada intolerancia a los analgésicos, asma analgésica), angioedema o urticaria son más frecuentes que en otros pacientes. Por lo tanto, se recomiendan medidas de precaución especiales para estos pacientes.
  - Esto también se aplica a los pacientes que son alérgicos a otros medicamentos, por ej.: con reacciones cutáneas, prurito o urticaria.
  - Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores): se recomienda precaución en pacientes de edad avanzada por razones médicas generales. En particular, se recomienda que se use la dosis eficaz más baja en pacientes de edad avanzada que están débiles o de bajo peso corporal. Los pacientes de edad avanzada tienen una mayor frecuencia de reacciones adversas a los AINEs, en particular hemorragia gastrointestinal y perforación, que pueden ser mortales.

#### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- Litio:** el diclofenac puede aumentar la concentración plasmática del litio. Se recomienda el control de los niveles séricos del litio.
- Digoxina:** el 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; por ej.: beta-bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), pueden disminuir su acción antihipertensiva, debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Por tanto, el tratamiento deberá administrarse con precaución y los pacientes de edad avanzada, deberán controlar periódicamente su presión arterial, estar convenientemente hidratados y se deberá considerar el control de la función renal después de instaurar el tratamiento concomitante de los diuréticos y de IECA debido al aumento de riesgo de nefrotoxicidad.
- Fármacos que pueden causar una hipertotasemia:** el tratamiento concomitante con fármacos ahorreadores de potasio, ciclosporina, tacrolimus o trimetoprima puede asociarse con un aumento de los niveles de potasio, lo cual hace necesaria la monitorización frecuente.
- Otros AINEs y corticosteroides:** la administración concomitante puede aumentar la aparición de efectos indeseados gastrointestinales.
- Anticoagulantes y antagregantes 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.
- Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)** pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal.
- Antidiabéticos:** los ensayos clínicos han demostrado que el diclofenac puede administrarse junto con antidiabéticos orales sin que influya sobre su efecto clínico. Sin embargo, se han notificado casos aislados de efectos tanto hipoglucémicos como hiperglucémicos que precisaron modificar la dosis de los antidiabéticos. Por esta razón, se recomienda controlar los niveles de glucosa en sangre como medida de precaución durante el tratamiento concomitante.
- Metotrexato:** el diclofenac inhibe el aclaramiento renal tubular de metotrexato por tanto, aumenta los niveles del mismo. Se recomienda precaución cuando se administren AINEs menos de 24 horas antes o después de un tratamiento con metotrexato, dado que puede elevarse la concentración del mismo y, en consecuencia, aumentar la toxicidad.
- Ciclosporina:** el diclofenac puede aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina, debido al efecto sobre las prostaglandinas renales. Por tanto, debe administrarse a dosis menores que las que se utilizarían en pacientes no tratados con ciclosporina.

#### - Antibacterianos

- Quinolónicos:** 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 de CYP2C9 (por ej.: voriconazol):** se recomienda precaución, dado que incrementan significativamente las concentraciones plasmáticas del diclofenac debido a la inhibición del metabolismo.
  - Fenitoína:** se recomienda una monitorización de los niveles plasmáticos de la fenitoína, dado que se espera un aumento a la exposición de fenitoína.
  - 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.
  - Inductores de CYP2C9:** se recomienda precaución cuando se prescribe diclofenac con inductores de CYP2C9 (por ej.: rifampicina), dado que pueden dar lugar a un descenso significativo de la concentración plasmática y exposición a diclofenac.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

**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 abortos espontáneos, malformaciones cardíacas y gástricas tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas (como AINEs) en etapas tempranas de la gestación. Sin embargo, los datos generales en cuanto a abortos espontáneos no son concluyentes. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se incrementó entre el 1% y el 1,5% aproximadamente. 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 embrionar, 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 la síntesis de prostaglandinas durante el período de la organogénesis.

A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de diclofenac puede provocar oligohidramnios como resultado de una disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y habitualmente es reversible mediante la interrupción de este. Además, se han comunicado casos de constricción del ductus arterioso después del tratamiento en el segundo trimestre, la mayoría de los cuales se resolvieron después del cese del tratamiento. Por lo tanto, no se debe administrar diclofenac durante el primer y el segundo trimestre del embarazo a no ser que sea claramente necesario. Si se usa diclofenac en mujeres que desean quedarse embarazadas o durante el primer o el segundo trimestre del embarazo, la dosis debe ser lo más baja posible y el tratamiento lo más corto posible. Deberá considerarse llevar a cabo un control prenatal en busca de indicios de oligohidramnios y constricción del ductus arterioso tras la exposición al diclofenac durante varios días desde la semana gestacional 20 en adelante. El tratamiento con diclofenac deberá interrumpirse en caso de hallarse oligohidramnios o constricción del ductus arterioso.

**Tercer trimestre del embarazo:** durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a: toxicidad cardiopulmonar (constricción/cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar) y disfunción renal. A la madre y al recién nacido, al final del embarazo, a: posible prolongación del tiempo de sangrado, un efecto antiagregante que puede producirse incluso a dosis muy bajas y a la inhibición de las contracciones uterinas que da lugar a un parto retrasado o prolongado.

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

**Lactancia:** como otros AINEs, el 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.

**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.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del diclofenac sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, los pacientes que experimentan 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 adultos mayores. También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, constipación, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Se ha observado menos frecuentemente la aparición de gastritis.

Las reacciones adversas (de ensayos clínicos y/o notificaciones espontáneas o referencias bibliográficas) se clasifican por órganos y sistemas de MedDRA por orden de frecuencia. 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 ( $< 1/10.000$ ), desconocido (no puede estimarse con los datos disponibles).

Las siguientes reacciones adversas incluyen esta y otras formas farmacéuticas del 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 anafilácticas (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 cardíaca, palpitaciones, dolor torácico; (frecuencia no conocida): Síndrome de Kounis.

- 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 hepátobiliares (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 ampollas incluyendo el Síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidémica tóxica

- (Síndrome de Lyell), eczema, eritema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, alopecia, reacción de fotosensibilidad, púrpura, púrpura de Henoch-Schönlein, prurito.

- Trastornos renales y urinarios (muy raras): lesión renal aguda (fallo renal agudo), hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico, nefritis tubulo-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 trombóticos arteriales (por ejemplo infarto de miocardio o ictus) asociado al uso de diclofenac, particularmente a dosis altas (150 mg/días) y en tratamientos a largo plazo.

#### SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas: no se conoce un cuadro típico resultado de una sobredosis con diclofenac.

En caso de sobredosisificación, se pueden observar los siguientes síntomas: 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 compromiso respiratorio.

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 (por ej.: vómitos, lavado gástrico) tras la ingestión de una sobredosis que ponga en peligro la vida del paciente.

Ante cualquier eventualidad comunicarse con un hospital o unidad de toxicología, por ejemplo:

- Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247

- Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas (011) 4654-6648/4658-7777

- Centro de Asistencia Toxicológica La Plata (0221) 451-5555

Optativamente a otros centros de intoxicaciones.

#### Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte con su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la página web de ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT: 0800-333-1234.

Si los síntomas persisten por más de 7 días o empeoran, consulte a su médico.

#### ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE CON SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO.

ESTE MEDICAMENTO, COMO CUALQUIER OTRO DEBE MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

#### CONSERVACIÓN

Temperatura ambiente, desde 15°C hasta 30°C, al abrigo de la luz.

#### PRESENTACIONES

VOLFORTE 75 mg: Envases conteniendo 15, 30 comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 52.367

Elaborado en: Juan Agustín García 5.420, CABA.

021EM00181-00