

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

**diclofenaco cinfa 50 mg comprimidos gastrorresistentes EFG**

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de **diclofenaco cinfa 50 mg** contiene:

Diclofenaco (DCI) sódico 50 mg

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos gastrorresistentes.

Comprimidos cilíndricos, biconvexos y de color marrón claro.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de enfermedades reumáticas crónicas inflamatorias tales como artritis reumatoide, espondilartritis anquilopoyética, artrosis, espondilartrosis.
- 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

Adultos: En casos leves, así como en tratamientos prolongados se recomienda administrar 100 mg al día (1 comprimido 2 veces al día). La dosis máxima diaria en el tratamiento con **diclofenaco cinfa 50 mg** es de 150 mg (3 comprimidos). Resulta adecuada la administración en 2-3 tomas diarias.

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. El tratamiento deberá iniciarse cuando aparezca el primer síntoma. Dependiendo de su intensidad, se continuará durante unos días.

Los comprimidos entéricos de **diclofenaco cinfa 50 mg** se tomarán enteros con líquido preferentemente antes de las comidas.

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

Ancianos: La farmacocinética de **diclofenaco cinfa 50 mg comprimidos** 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, 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.

Las reacciones adversas se pueden minimizar utilizando la dosis eficaz más baja durante el periodo de tratamiento más corto posible para controlar los síntomas (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

### 4.3 Contraindicaciones

**diclofenaco cinsa 50 mg comprimidos** 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 cinsa 50 mg comprimidos está también contraindicado en pacientes en los que la administración de ácido acetilsalicílico u otros fármacos con actividad inhibidora de las prostaglandina sintetas haya desencadenado ataques de asma, urticaria o rinitis aguda.
- 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).
- 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.
- Insuficiencia cardíaca congestiva establecida (clasificación II-IV de NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.
- Tercer trimestre de la gestación.

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debe administrarse con precaución en los siguientes casos:

#### 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 (pe. 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 cinfa 50 mg**, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

Los AINE deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa, 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 (clasificación I de NYHA), ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE.

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

Los pacientes que presenten insuficiencia cardíaca congestiva (clasificación I de NYHA) y los pacientes con factores de riesgo cardiovascular (por ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, hábito tabáquico) sólo se deben tratar con diclofenaco tras una cuidadosa consideración. Dado que los riesgos cardiovasculares de diclofenaco pueden incrementarse con la dosis y la duración del tratamiento, se debe utilizar la dosis diaria eficaz más baja y la duración del tratamiento más corta posible. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuación del tratamiento y la respuesta al mismo.

#### Riesgos de reacciones cutáneas graves:

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrosis 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 cinfa 50 mg** 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 deberá 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 cinfa 50 mg** 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 (ver sección 4.2 y riesgos gastrointestinal y cardiovasculares a continuación).

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 cifa 50 mg** puede enmascarar los signos y síntomas de una infección debido a sus propiedades farmacodinámicas.

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

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **diclofenaco cifa 50 mg** en niños, por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes

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

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

Antiagregantes plaquetarios: aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4).

Corticoides: pueden también aumentar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinales (ver sección 4.4).

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinales (ver sección 4.4).

Litio y digoxina: **diclofenaco cifa 50 mg** puede aumentar la concentración plasmática de litio y digoxina.

Diuréticos: Como otros antiinflamatorios no esteroideos, **diclofenaco cifa 50 mg** 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 cifa 50 mg** puede administrarse junto con diabéticos orales sin que influya sobre su efecto clínico. Sin embargo, existen casos aislados de efectos tanto hipo- como hiperglucémicos con **diclofenaco cifa 50 mg** que precisaron modificar la dosificación de los agentes hipoglucemiantes.

Metotrexato: Se procederá con precaución cuando se administren agentes 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 de quinolonas y antiinflamatorios no esteroideos.

## 4.6 Embarazo y 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, **diclofenaco cinfa 50 mg** no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza **diclofenaco cinfa 50 mg** 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 cinfa 50 mg está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver sección 4.3).

3) Fertilidad: El uso de **diclofenaco cinfa 50 mg** 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) Lactancia: 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.

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

Debe utilizarse con precaución en pacientes cuya actividad requiera atención y que hayan observado vértigo o alteraciones visuales durante el tratamiento con este fármaco.

## 4.8 Reacciones adversas

Estimación de frecuencias: Frecuentes  $\geq 1/100$ , poco frecuentes  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ , raros  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ , casos aislados  $< 1/10.000$ .

### Trastornos gastrointestinales

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.

#### Trastornos cardiovasculares:

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

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

#### Cutáneas:

Ocasionales: erupciones cutáneas.

Raros: urticaria.

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

Casos aislados: Erupciones vesiculares, eczemas, eritema multiforme, síndrome de Lyell (epidermolisis tóxica aguda), eritrodermia (dermatitis exfoliativa), caída del cabello, reacción de fotosensibilidad, púrpura, inclusive púrpura alérgica.

#### Hepatobiliares

Frecuente: Aumento de las transaminasas séricas.

Rara: Hepatitis con o sin ictericia

Casos aislados: Hepatitis fulminante

#### Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: cefaleas, mareos, vértigos.

Raros: somnolencia.

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

#### Trastornos del oído y del laberinto

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

#### Trastornos renales y urinarios

Raros: Edema.

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

#### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

#### Trastornos del sistema inmunológico

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

Casos aislados: vasculitis, neumonitis.

Los ensayos clínicos y los datos epidemiológicos indican de forma consistente un incremento en el riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (por ejemplo infarto de miocardio o ictus) asociado al uso de diclofenaco, particularmente a dosis altas (150 mg al día) y en tratamientos a largo plazo (ver secciones 4.3 y 4.4 sobre Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales de empleo).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

## **4.9 Sobredosis**

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 de 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: ANTIINFLAMATORIOS: DERIVADOS DE ÁCIDO ACÉTICO Y ACETAMIDA, código ATC: M01AB.

Mecanismo de acción: Diclofenaco sódico, sustancia activa de **diclofenaco cinfa 50 mg**, 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 cinfa 50 mg** 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 cinfa 50 mg** alivia y reduce la tumefacción inflamatoria y el edema traumático.

En los ensayos clínicos se ha comprobado el marcado efecto analgésico que proporciona **diclofenaco cinfa 50 mg** en los estados dolorosos no reumáticos de mediana gravedad y graves. Los estudios clínicos han mostrado asimismo que **diclofenaco cinfa 50 mg** calma los dolores en la dismenorrea primaria.

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas.

#### Absorción

Diclofenaco se absorbe completamente a partir de los comprimidos gastroresistentes 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 la 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.

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. Unos 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 metabolito hidroxi 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 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 estudio a lo largo plazo en ratas y ratones.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, almidón de maíz, croscarmelosa sódica, sílice coloidal anhidra, laurilsulfato de sodio, povidona, talco, estearato de magnesio, hipromelosa, copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1) dispersión 30%, citrato de trietilo, dióxido de titanio (E-171), óxido de hierro amarillo (E-172), óxido de hierro marrón (E-172).

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años.

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

No conservar a temperatura superior a 30° C.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Envase con 40 y 500mg comprimidos gastrorresistentes. Envase blister de PVC-PVDC/Aluminio.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial

## **7. TITULAR Y FABRICANTE**

LABORATORIOS CINFA, S.A:  
Olaz-Chipi, 10 – Polígono Areta  
31620 Huarte-Pamplona (Navarra) ESPAÑA

FABRICANTE:  
Cyndea Pharma S.L  
Avenida de Ágreda, 31. Polígono Industrial Emiliano Revilla Sanz.  
42110 Ólvega (Soria). ESPAÑA

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Nº de registro: 62.161

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Julio de 1998

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Noviembre de 2013.