

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dagesil 75 mg/3 ml solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

El principio activo es diclofenaco sódico.

Cada ml contiene 25 mg de diclofenaco sódico.

Cada ampolla contiene 75 mg de diclofenaco sódico.

Excipientes con efecto conocido:

Alcohol bencílico - 40 mg/ml

Propilenglicol - 200 mg/ml

Sodio - 0,161 mg/ml (como metabisulfito de sodio)

Metabisulfito de sodio - 0,667 mg/ml

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.

Solución inyectable y para perfusión transparente, exenta de partículas visibles.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Dagesil está indicado en adultos.

Inyección intramuscular

Tratamiento sintomático de:

- Exacerbaciones de las formas inflamatorias y degenerativas del reumatismo: artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, osteoartrosis, espondiloartrosis, síndrome de dolor de columna, reumatismo extraarticular;
- Ataques agudos de gota;
- Cólico renal y cólico biliar;
- Inflamación y edema postraumáticos y postoperatorios dolorosos;
- Síntomas que acompañan a las crisis de migraña graves.

Perfusión intravenosa

- Tratamiento en el hospital del dolor postoperatorio.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Como recomendación general, la dosis debe ajustarse individualmente y debe administrarse la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible.

Los efectos adversos se pueden minimizar utilizando la dosis eficaz más baja durante el periodo de tiempo más corto necesario para controlar los síntomas (ver sección 4.4).

Adultos

Dagesil solución inyectable y para perfusión no debe administrarse durante más de 2 días; si es necesario, se puede continuar el tratamiento con otras formas farmacéuticas de diclofenaco.

Inyección intramuscular

Las siguientes instrucciones, con respecto a la inyección intramuscular, se deben seguir de forma estricta para evitar lesiones en los nervios u otros tejidos en la zona de inyección, lo que puede provocar debilidad muscular, parálisis muscular, hipoestesia muscular, necrosis en la zona de inyección y embolia cutánea medicamentosa (síndrome de Nicolau).

Generalmente, la dosis es de una ampolla de 75 mg al día, inyectada profundamente en la región glútea, en el cuadrante superior externo. Excepcionalmente, en casos graves (por ejemplo, cólicos), se pueden administrar dos inyecciones de 75 mg al día, separadas por un intervalo de algunas horas (una en cada glúteo). Como alternativa, es posible combinar una ampolla de 75 mg con otras formas farmacéuticas de diclofenaco, hasta una dosis diaria máxima de 150 mg.

En los síntomas que acompañan a las crisis de migraña graves, la experiencia clínica se limita al uso inicial de una ampolla de 75 mg, administrada lo antes posible, seguida de diclofenaco 100 mg supositorios, si es necesario, en el mismo día. La dosis total no debe exceder los 175 mg el primer día.

Perfusión intravenosa

Dagesil no debe administrarse en bolo intravenoso.

Inmediatamente antes de empezar una perfusión intravenosa, Dagesil debe diluirse con una solución para perfusión de solución salina al 0,9 % o glucosa al 5 % tamponada con bicarbonato de sodio, de acuerdo con las instrucciones indicadas en la sección 6.6.

Posología recomendada:

En el tratamiento del dolor postoperatorio moderado a grave, se deben perfundir 75 mg de forma continua durante un período de 30 minutos a 2 horas. Si es necesario, el tratamiento puede repetirse después de algunas horas, sin exceder los 150 mg dentro del intervalo de 24 horas.

La administración de este medicamento no debe exceder los dos días; si es necesario, se puede continuar el tratamiento con otras formas farmacéuticas de diclofenaco.

Población pediátrica

Debido a la posología de la solución inyectable y para perfusión, no se recomienda el uso de Dagesil en niños y adolescentes menores de 18 años.

Personas de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

Dagesil está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3).

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal, por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones específicas de ajuste de dosis. Se recomienda precaución al administrar este medicamento a los pacientes con deterioro renal leve a moderado (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

Dagesil está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.3).

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática, por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones específicas de ajuste de dosis. Se recomienda precaución al administrar este medicamento a los pacientes con deterioro hepático leve a moderado (ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, al metabisulfito de sodio o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con terapia previa con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
- Úlcera péptica/hemorragia recurrente activa o con antecedentes (dos o más episodios distintos de ulceración o hemorragia comprobada).
- Pacientes con hemorragia cerebrovascular u otras hemorragias activas; los pacientes con problemas de hematopoyesis o trastornos de la coagulación no deben ser tratados con AINEs.
- Último trimestre del embarazo (ver sección 4.6).
- Insuficiencia hepática.
- Insuficiencia renal.
- Insuficiencia cardíaca congestiva establecida (clasificación II-IV de NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.

Al igual que otros AINEs, Dagesil está también contraindicado en pacientes en los que la administración de ácido acetilsalicílico (AAS) u otros AINEs haya desencadenado ataques de asma, urticaria o rinitis aguda.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

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 a continuación, riesgos gastrointestinales y cardiovasculares).

Se debe evitar la administración concomitante de este medicamento con AINEs sistémicos incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 debido a la falta de evidencia de efectos sinérgicos y a los efectos adversos potenciales aditivos.

Se ha de tener precaución con las personas de edad avanzada debido a sus condiciones médicas. En particular, se recomienda utilizar la dosis efectiva más baja en pacientes de edad avanzada frágiles o con bajo peso corporal.

Al igual que con otros AINEs, con diclofenaco, en casos raros, pueden producirse reacciones alérgicas, incluidas 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 de diclofenaco.

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

Efectos gastrointestinales

Se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones, que pueden ser mortales, con todos los AINEs, incluyendo diclofenaco, y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales. Generalmente tienen consecuencias más graves en personas de edad avanzada. Si se produjera una hemorragia gastrointestinal o una úlcera en pacientes en tratamiento con diclofenaco, el tratamiento debe suspenderse.

Al igual que con todos los AINEs, incluyendo el diclofenaco, es imperativa una estrecha vigilancia médica y se debe tener especial precaución al prescribir Dagesil a pacientes con síntomas indicativos de alteraciones gastrointestinales (GI) o con antecedentes de úlcera gástrica o intestinal, hemorragias o perforación. El riesgo de hemorragia GI es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINEs y en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si complicadas con hemorragia o perforación. En las personas de edad avanzada aumenta la frecuencia de reacciones adversas de los AINEs en especial hemorragias gastrointestinales y perforación, que pueden terminar en muerte. Para reducir el riesgo de toxicidad GI en pacientes con antecedentes de úlcera, particularmente si se complica con hemorragia o perforación, y en personas de edad avanzada, el tratamiento debe iniciarse y mantenerse a la dosis eficaz más baja.

Los AINEs, incluido el diclofenaco, pueden aumentar el riesgo de derrame de anastomosis gastrointestinal. Se recomienda una vigilancia médica estrecha y precaución cuando se utilice diclofenaco después de una intervención quirúrgica gastrointestinal.

Se debe considerar la coadministración con agentes protectores (p.ej. inhibidores de la bomba de protones o misoprostol) para estos pacientes, y también para pacientes que requieran el uso concomitante de AAS en dosis bajas u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal.

Los pacientes con antecedentes de toxicidad GI, en particular las personas de edad avanzada, deben comunicar cualquier síntoma abdominal infrecuente (especialmente sangrado GI), principalmente en los estadios iniciales del tratamiento. Se debe recomendar una precaución especial a aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los corticoides sistémicos, anticoagulantes, agentes antiagregantes plaquetarios o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ver sección 4.5).

Se debe tener precaución y vigilancia médica estrecha en pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, ya que su condición puede empeorar (ver sección 4.8).

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares

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

Los pacientes con factores de riesgo significativos para acontecimientos cardiovasculares (p.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 lo más corta posible. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad de alivio sintomático y la respuesta al tratamiento.

Se debe alertar a los pacientes sobre los signos y síntomas de acontecimientos trombóticos arteriales graves (p. ej., dolor torácico, falta de aliento, debilidad o habla arrastrada) que pueden ocurrir sin previo aviso. Se debe indicar a los pacientes que consulten inmediatamente a un médico si ocurre uno de estos acontecimientos.

Efectos hepatobiliares

Se requiere una supervisión médica cuidadosa en el momento de la prescripción de este medicamento a pacientes con insuficiencia hepática, ya que su condición puede empeorar.

Al igual que otros AINE, incluyendo el diclofenaco, pueden producirse niveles elevados de una o más enzimas hepáticas. Durante el tratamiento prolongado con este medicamento 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, exantema, etc.) deberá interrumpirse el tratamiento con este medicamento. Puede ocurrir hepatitis sin síntomas prodrómicos con el uso de diclofenaco.

Se recomienda precaución en el uso de Dagesil en pacientes con porfiria hepática, ya que este medicamento puede desencadenar un ataque.

Efectos renales

Debido a que se han comunicado casos de retención de líquidos y edema asociado al tratamiento con AINEs, incluido el diclofenaco, se deberá tener especial precaución en los pacientes con función cardíaca o renal alteradas, antecedentes de hipertensión, en personas de edad avanzada, en los pacientes que estén siendo tratados concomitantemente con diuréticos o con otros medicamentos que puedan afectar la función renal de forma significativa y en aquellos con depleción sustancial del volumen extracelular por cualquier causa, p.ej. en la fase pre- o postoperatoria de intervenciones quirúrgicas mayores (ver sección 4.3). Como medida cautelar, se recomienda controlar la función renal cuando se administre Dagesil en estos casos. El cese del tratamiento suele ir seguido de la recuperación hasta el estado previo al mismo.

Reacciones cutáneas

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, y erupción ampollosa fija generalizada medicamentosa con una frecuencia muy rara en asociación con la utilización del diclofenaco (ver sección 4.8). Parece que los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento: la aparición de dicha reacción ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Dagesil debe suspenderse ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

Los AINEs solo deben usarse en pacientes con lupus eritematoso sistémico u otros trastornos mixtos del tejido conjuntivo después de una evaluación cuidadosa de la relación riesgo-beneficio, porque puede haber un mayor riesgo de meningitis aséptica.

Las instrucciones para la inyección intramuscular deben seguirse estrictamente para evitar acontecimientos adversos en la zona de inyección, que pueden provocar debilidad muscular, parálisis muscular, hipoestesia,

embolia cutánea medicamentosa (síndrome de Nicolau) y necrosis en la zona de inyección.

Reacciones en la zona de inyección

Se han comunicado reacciones en la zona de inyección tras la administración intramuscular de diclofenaco, incluida la necrosis en la zona de inyección y embolia cutánea medicamentosa, también conocida como síndrome de Nicolau (particularmente tras la administración subcutánea accidental). Debe seleccionarse la aguja adecuada y seguirse la técnica de inyección correcta durante la administración intramuscular de diclofenaco (ver secciones 4.2 y 6.6).

Efectos hematológicos

Durante el tratamiento prolongado con Dagesil – como con otros AINEs – se recomienda controlar el hemograma.

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

Efectos respiratorios (Asma preexistente)

En pacientes con asma, rinitis alérgica estacional, inflamación de la mucosa nasal (es decir pólipos nasales), enfermedad pulmonar obstructiva crónica o infecciones crónicas del tracto respiratorio (especialmente si están unidos a síntomas similares a la rinitis alérgica), son más frecuentes que en otros pacientes las reacciones por AINEs como exacerbaciones de asma (también llamado intolerancia a analgésico/asma por analgésicos), edema de Quincke o urticaria. Por tanto, se recomienda precaución especial en estos pacientes (estar preparado para emergencias). Esto también es aplicable a pacientes que son alérgicos a otras sustancias, p.ej. con reacciones cutáneas, prurito o urticaria.

Pacientes de edad avanzada

Se recomienda precaución en pacientes de edad avanzada según criterios médicos básicos. En particular, se recomienda utilizar la dosis efectiva más baja en pacientes de edad avanzada frágiles o con bajo peso corporal.

Dagesil contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml de solución inyectable y para perfusión; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Dagesil contiene metabisulfito de sodio (E 223)

Raramente puede provocar reacciones de hipersensibilidad graves y broncoespasmo.

Dagesil contiene alcohol bencílico

Este medicamento contiene 120 mg de alcohol bencílico en cada ampolla (que contiene 3 ml de solución inyectable y para perfusión), equivalente a 40 mg/ml.

El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.

Se debe advertir a las pacientes que están embarazadas o en periodo de lactancia sobre el riesgo potencial del excipiente alcohol bencílico, que puede acumularse en el organismo con el tiempo y provocar efectos adversos (“acidosis metabólica”).

Los volúmenes elevados se deben utilizar con precaución y sólo en caso necesario, especialmente en pacientes con insuficiencia hepática o renal debido al riesgo de acumulación y toxicidad (acidosis metabólica).

Dagesil contiene propilenglicol (E 1520)

Este medicamento contiene 600 mg de propilenglicol en cada ampolla (que contiene 3 ml de solución inyectable y para perfusión), equivalente a 200 mg/ml.

Aunque no se ha demostrado que el propilenglicol provoque toxicidad para la reproducción o para el desarrollo en animales o seres humanos, puede llegar al feto y se ha encontrado en la leche materna. Por tanto, la administración de propilenglicol a pacientes embarazadas o en período de lactancia se debe considerar caso por caso.

Se requiere vigilancia médica en pacientes con alteraciones en la función hepática o renal, ya que se han notificado varias reacciones adversas atribuidas al propilenglicol, tales como insuficiencia renal (necrosis tubular aguda), fallo renal agudo e insuficiencia hepática.

Se han notificado varias reacciones adversas con dosis elevadas o uso prolongado de propilenglicol como la hiperosmolaridad, la acidosis láctica; la insuficiencia renal (necrosis tubular aguda), fallo renal agudo; cardiotoxicidad (arritmia, hipotensión); trastornos del sistema nervioso central (depresión, coma, convulsiones; depresión respiratoria, disnea; insuficiencia hepática; reacción hemolítica (hemólisis intravascular) y hemoglobinuria; o fallo orgánico multisistémico.

Las reacciones adversas son, generalmente, reversibles después de la retirada del propilenglicol, y en los casos más graves después de la hemodiálisis.

Se requiere vigilancia médica.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las siguientes interacciones incluyen las observadas con diclofenaco solución inyectable y para perfusión y/o otras formas farmacéuticas de diclofenaco.

Interacciones observadas a considerar

Inhibidores potentes de CYP2C9

Se recomienda precaución cuando se prescribe diclofenaco con inhibidores potentes de CYP2C9 (como voriconazol), que incrementan significativamente la concentración plasmática máxima y la exposición a diclofenaco debido a la inhibición del metabolismo del diclofenaco.

Litio

Si se usa concomitantemente, diclofenaco puede aumentar la concentración plasmática de litio. Se recomienda el control de los niveles plasmáticos de litio.

Digoxina

Si se usa concomitantemente, diclofenaco puede aumentar las concentraciones plasmáticas de digoxina. Se recomienda el control de los niveles séricos de digoxina.

Diuréticos y fármacos antihipertensivos

Como otros AINEs, el uso concomitante de diclofenaco y diuréticos o fármacos antihipertensivos (p.ej. betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)), puede disminuir su acción antihipertensiva. Por tanto, la combinación deberá administrarse con precaución y los pacientes, especialmente los de edad avanzada, deberán controlar periódicamente su presión arterial. Los pacientes

deberán estar convenientemente hidratados y deberá considerarse el control de la función renal después de instaurar el tratamiento concomitante y de forma periódica después, particularmente en el caso de diuréticos y de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina debido al aumento de riesgo de nefrotoxicidad (ver sección 4.4).

Ciclosporina y tacrolimus

Diclofenaco al igual que otros AINEs puede aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina y tacrolimus, 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 y tacrolimus.

Fármacos que pueden causar una hipercalemia

El tratamiento concomitante con fármacos ahorreadores de potasio, tacrolimus o trimetoprima puede asociarse con un aumento de los niveles de potasio, lo cual hace necesaria la monitorización frecuente (ver sección 4.4).

Antibacterianos quinolónicos

Existen informes aislados de convulsiones que pueden haber sido debidas al uso concomitante de quinolonas y AINEs.

Interacciones anticipadas a considerar

Otros AINEs y corticosteroides

La administración concomitante de diclofenaco y otros AINEs o corticosteroides sistémicos puede aumentar la frecuencia de efectos indeseados gastrointestinales (ver sección 4.4).

Anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios

Se recomienda precaución dado que la administración concomitante podría aumentar el riesgo de hemorragia. Pese a que las investigaciones clínicas no parecen indicar que el diclofenaco afecte a la acción de los anticoagulantes, existen informes que señalan un mayor riesgo de hemorragia en pacientes con un tratamiento concomitante de diclofenaco y anticoagulantes. Por tanto, se recomienda una cuidadosa vigilancia de estos pacientes.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

La administración concomitante de AINEs, incluyendo diclofenaco, y ISRS puede aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal (ver sección 4.4).

Antidiabéticos

Los ensayos clínicos han demostrado que diclofenaco 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 con diclofenaco 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.

También se han notificado casos aislados de acidosis metabólica cuando se coadministró diclofenaco con metformina, particularmente en pacientes con insuficiencia renal preexistente.

Metotrexato

Diclofenaco inhibe el aclaramiento renal tubular de metotrexato por tanto aumenta los niveles de metotrexato. Se recomienda precaución cuando se administren AINEs, incluido el diclofenaco, 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.

Colestipol o colestiramina

Estos agentes pueden inducir un retraso o disminución en la absorción de diclofenaco. Por tanto, se recomienda administrar diclofenaco al menos una hora antes o de 4 a 6 horas después de la administración de colestipol/colestiramina.

Probenecid

El probenecid puede disminuir la excreción de AINEs y, por lo tanto, aumentar sus niveles plasmáticos y la posibilidad de efectos adversos.

Fenitoína

Cuando se utiliza concomitantemente fenitoína con diclofenaco, se recomienda una monitorización de los niveles plasmáticos de la fenitoína, ya que se espera un aumento a la exposición de fenitoína.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

No hay datos que sugieran cualquier recomendación para mujeres en edad fértil.

Embarazo

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, 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 entre el 1% y el 1,5% aproximadamente. Parece que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento.

En animales, se ha observado un aumento de pérdidas pre- y post-implantación y una mayor letalidad embriofetal, cuando se les administra inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. Además, en un ensayo *in vitro* en cultivo de células embrionarias de rata, se registró una mayor incidencia de varias malformaciones, incluidas malformaciones cardiovasculares, en animales expuestos a inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. En ensayos preclínicos estándar en animales, no hubo evidencia de que el diclofenaco tuviera potencial teratogénico en ratones, ratas o conejos.

A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de diclofenaco puede provocar oligohidramnios como resultado de una disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del inicio de tratamiento y habitualmente es reversible mediante la interrupción de este. No se debe administrar diclofenaco durante el primer y segundo trimestre del embarazo, a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza diclofenaco en mujeres que desean quedarse embarazadas, o durante el primer o el segundo trimestres del embarazo, la dosis y la duración del tratamiento deben reducirse lo máximo posible. Deberá considerarse llevar a cabo un control prenatal en busca de indicios de oligohidramnios tras la exposición al diclofenaco durante varios días desde la semana gestacional 20 en adelante. El tratamiento con diclofenaco deberá interrumpirse en caso de hallarse oligohidramnios.

Durante el tercer trimestre de la gestación, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- Toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar);
- Disfunción renal (véase más arriba).

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;
- Inhibición de las contracciones uterinas que da lugar a un parto retrasado o prolongado.

En consecuencia, el diclofenaco está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver secciones 4.3 y 5.3).

Lactancia

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

Fertilidad

Como con AINEs, el uso de diclofenaco puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que están intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que estén siendo sometidas a un estudio de fertilidad, se debería considerar la suspensión de Dagesil.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes que experimenten alteraciones visuales, mareos, vértigo, somnolencia u otros trastornos del sistema nervioso central, mientras estén en tratamiento con diclofenaco deberán evitar conducir vehículos o manejar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas de ensayos clínicos y/o notificaciones espontáneas o referencias bibliográficas (Tabla 1) se detallan según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Dentro de cada clase de órganos, las reacciones adversas se presentan por frecuencia, las más frecuentes primero. Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad. Además, cada intervalo de frecuencia utiliza la siguiente convención (CIOMS III) para cada reacción adversa: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), muy raras ($< 1/10\,000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las siguientes reacciones adversas incluyen las comunicadas tanto con diclofenaco solución inyectable y para perfusión y/o otras formas farmacéuticas de diclofenaco, tanto en tratamientos a corto como a largo plazo.

Se han notificado edema, hipertensión y fallo cardíaco en asociación con el tratamiento con AINE.

Tabla 1

Infecciones e infestaciones	
Muy raras	Absceso en el lugar de inyección*
Frecuencia no conocida	Necrosis en el lugar de inyección*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy raras	Trombocitopenia, leucopenia, anemia (incluida anemia hemolítica y anemia aplásica), agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunológico	
Raras	Hipersensibilidad, reacciones anafilácticas y anafilactoides (inclusive hipotensión y shock)
Muy raras	Edema angioneurótico (incluido edema facial)
Trastornos psiquiátricos	
Muy raras	Desorientación, depresión, insomnio, pesadillas, irritabilidad, trastornos psicóticos.
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea, mareo

Raras	Somnolencia
Muy raras	Parestesia, deterioro de la memoria, convulsiones, ansiedad, pesadillas, temblor, meningitis aséptica, disgeusia, accidente cerebrovascular
Trastornos oculares	
Muy raras	Deterioro visual, visión borrosa, diplopía
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	Vértigo
Muy raras	Agudeza auditiva reducida, acúfenos
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 (incluida disnea)
Muy raras	Neumonitis
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal, flatulencia, disminución del apetito
Raras	Gastritis, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, diarrea hemorrágica, melena, úlcera gástrica (con o sin perforación o sangrado)
Muy raras	Colitis (inclusive colitis hemorrágica y exacerbación de la colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn), estreñimiento, estomatitis (incluida estomatitis ulcerosa), glositis, enfermedad intestinal esofágica, pancreatitis
Frecuencia no conocida	Colitis isquémica
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Transaminasas elevadas
Raras	Hepatitis, ictericia, trastornos hepáticos
Muy raras	Hepatitis fulminante, necrosis hepática y insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Exantema
Raras	Urticaria
Muy raras	Dermatitis ampollosa, eczema, eritema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell (necrolisis epidémica tóxica), dermatitis exfoliativa, alopecia, reacciones de fotosensibilidad, púrpura, púrpura de Henoch-Schönlein, prurito
No conocida	Erupción fija medicamentosa Erupción ampollosa fija generalizada medicamentosa
Trastornos renales y urinarios	
Muy raras	Fallo renal agudo, hematuria, proteinuria, nefritis tubulointersticial, síndrome nefrótico, necrosis papilar renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Reacción en el lugar de inyección*, dolor en el lugar de inyección*, induración en el lugar de inyección*
Raras	Edema, necrosis en el lugar de inyección*
Frecuencia no conocida**	Embolia cutánea medicamentosa (síndrome de Nicolau)*

La frecuencia refleja los datos del tratamiento a largo plazo con una dosis alta (150 mg/día)

*específico de la solución inyectable y para perfusión

** La reacción adversa se debió a la experiencia poscomercialización con diclofenaco. La reacción fue

comunicada voluntariamente por una población de tamaño incierto y su frecuencia no se puede estimar con certeza, por lo que se clasifica como desconocida.

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 diclofenaco, particularmente a dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos a largo plazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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

Síntomas

No se conoce un cuadro típico resultado de una sobredosis con diclofenaco. Una sobredosis puede provocar síntomas como vómitos, hemorragia gastrointestinal, diarrea, mareos, acúfenos o convulsiones. En el caso de intoxicación significativa es posible que se produzca fallo renal agudo y daño hepático.

Medidas terapéuticas

El manejo de la intoxicación aguda con AINEs, incluido el diclofenaco, consiste esencialmente en medidas de apoyo y tratamiento sintomático. Se deben administrar medidas de apoyo y tratamiento sintomático para complicaciones como hipotensión, fallo renal, convulsiones, trastorno gastrointestinal y depresión respiratoria.

Las medidas especiales como diuresis forzada, diálisis o hemoperfusión son probablemente poco útiles para eliminar los AINEs, incluido el diclofenaco, debido a su elevada tasa de fijación proteica y a su extenso metabolismo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Productos antiinflamatorios y antirreumáticos, no esteroideos, derivados del ácido acético y sustancias relacionadas, código ATC: M01AB05

Mecanismo de acción

Dagesil contiene diclofenaco sódico, un compuesto no esteroideo con marcadas propiedades antirreumáticas, 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.

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 del 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 y tumefacción de las articulaciones, así como por una mejora de la capacidad funcional.

En procesos inflamatorios postraumáticos y postoperatorios, el diclofenaco alivia rápidamente tanto el dolor espontáneo como el dolor en movimiento, además de disminuir el edema inflamatorio y el edema en una herida.

Se ha comprobado el marcado efecto analgésico que proporciona el diclofenaco en los estados dolorosos no reumáticos de mediana gravedad y graves, efecto que se instaura a los 15-30 minutos de la administración. También se ha demostrado que diclofenaco solución inyectable y para perfusión tiene efectos beneficiosos sobre los síntomas de los ataques de migraña.

Cuando se usa concomitantemente con opioides en el tratamiento del dolor postoperatorio, diclofenaco solución inyectable y para perfusión reduce significativamente la dosis necesaria de opioides.

Dagesil solución inyectable y para perfusión está especialmente indicado como tratamiento inicial en las enfermedades reumáticas inflamatorias y degenerativas, así como en los estados dolorosos debidos a inflamación de origen no reumático.

La experiencia de ensayos clínicos con diclofenaco en artritis idiopática juvenil (ARJ/AIJ) en pacientes pediátricos es limitada. En un estudio de grupos paralelos, doble ciego, aleatorizado, de 2 semanas de duración en niños de 3 a 15 años con ARJ/AIJ, se comparó la eficacia y seguridad de la dosis diaria de 2 a 3 mg/kg de diclofenaco con las de AAS (50 -100 mg/kg) y placebo – 15 pacientes en cada grupo.

En la evaluación general, 11 de 15 pacientes que recibieron diclofenaco, 6 de 12 pacientes que recibieron AAS y 4 de 15 pacientes que recibieron placebo mostraron mejoría; la diferencia fue estadísticamente significativa ($P<0,05$). El número de articulaciones dolorosas disminuyó con diclofenaco y ácido acetilsalicílico, pero aumentó con placebo. En un segundo estudio de 6 semanas, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos en niños de 4 a 15 años con artritis idiopática juvenil (ARJ/AIJ), la eficacia del diclofenaco (dosis diaria de 2-3 mg/kg, n =22) fue comparable a la de la indometacina (dosis diaria 2-3mg/kg, n=23).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la inyección intramuscular de 75 mg de diclofenaco, la absorción es inmediata y las concentraciones plasmáticas máximas medias de 2,5 microgramos/ml (8 micromol/l) se alcanzan al cabo de 20 minutos.

Cuando se administran 75 mg de diclofenaco como perfusión intravenosa durante 2 horas, las concentraciones plasmáticas máximas medias son de aproximadamente 1,9 microgramos/ml (5,9 micromol/l). Perfusiones más cortas producen concentraciones plasmáticas máximas más altas, mientras que las perfusiones más largas alcanzan, después de 3 a 4 horas, niveles de concentración proporcionales a la velocidad de perfusión. Por el contrario, las concentraciones plasmáticas bajan rápidamente tras haber alcanzado un pico después de una inyección intramuscular o de la administración de comprimidos gastrorresistentes o supositorios.

El área bajo la curva de concentración (AUC) tras la administración intramuscular o intravenosa es aproximadamente el doble de la que se obtiene tras administración de la misma dosis por vía oral o rectal,

debido a que aproximadamente la mitad del principio activo es metabolizada por el efecto de primer paso hepático cuando se administra por vía oral o rectal.

El perfil farmacocinético permanece inalterado tras 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 las 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 del principio activo son ya más elevadas en el líquido sinovial que en el plasma y se mantienen más altas durante 12 horas.

En una madre lactante, se han detectado bajas concentraciones de diclofenaco en leche materna (100 ng/ml). La cantidad estimada que el lactante podría haber ingerido sería equivalente a una dosis de 0,03 mg/kg.

Biotransformación

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), 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 diclofenaco.

Eliminación

El aclaramiento sistémico total del diclofenaco en plasma es de 263 ± 56 ml/min (valor medio \pm DS). 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 prácticamente inactivo.

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

Linealidad/No linealidad

La cantidad absorbida es linealmente proporcional a la dosis administrada.

Características en pacientes

No se han observado diferencias relevantes en la absorción, metabolismo y excreción en función de la edad. Sin embargo, en algunos pacientes de edad avanzada, la administración de una perfusión intravenosa durante 15 minutos permitió obtener concentraciones plasmáticas un 50% superiores a las esperadas en los individuos jóvenes sanos.

En pacientes con insuficiencia renal, no se ha observado acumulación del principio activo inalterado, a partir de la cinética de dosis única, cuando se aplica la pauta posológica usual. Con un aclaramiento de

creatinina <10 ml/min, los niveles plasmáticos calculados en estado estacionario de los metabolitos hidroxilados son unas cuatro veces más elevados que en sujetos sanos. Sin embargo, los metabolitos se excretan finalmente a través de la bilis.

En pacientes con hepatitis crónica o cirrosis no descompensada, la cinética y el metabolismo del diclofenaco son los mismos que en pacientes sin enfermedad hepática.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad, mutagenicidad y potencial carcinogénico y toxicidad a dosis repetidas, en dosis terapéuticas. En los estudios preclínicos estándar en animales no hubo evidencia de potencial teratógeno de diclofenaco en ratones, ratas o conejos.

En ratas, el diclofenaco no influyó en la fertilidad de los animales genitores. Con excepción de los efectos fetales mínimos en dosis maternas tóxicas, el desarrollo pre, peri y posnatal de las crías no se vio afectado.

La administración de AINEs (incluido diclofenaco) inhibe la ovulación en conejos, la implantación de la placenta en ratas, y produce el cierre prematuro del conducto arterial en ratas preñadas. Diclofenaco, a dosis tóxicas maternas, se ha asociado en ratas a distocia, gestación prolongada, disminución de la supervivencia fetal y retraso del crecimiento intrauterino. Los mínimos efectos de diclofenaco en la reproducción y parto, así como en la constricción del conducto arterial en el útero son consecuencias farmacológicas de esta clase de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (ver sección 4.3 y 4.6).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Manitol
Metabisulfito de sodio
Alcohol bencílico
Propilenglicol
Hidróxido de sodio
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Como regla general, Dagesil no debe mezclarse con otras soluciones inyectables.

En el uso de soluciones para perfusión de cloruro de sodio al 0,9 % o glucosa al 5 % sin la adición de bicarbonato de sodio, existe el riesgo de sobresaturación, lo que conduce probablemente a la formación de cristales o precipitados, por lo que las soluciones recomendadas para perfusión deben ser utilizadas de forma exclusiva.

6.3. Periodo de validez

3 años

Las soluciones para perfusión se deben iniciar inmediatamente después de la preparación de las soluciones para perfusión (ver sección 6.6). Las soluciones para perfusión no deben almacenarse.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Conservar por debajo de 30 °C.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ampollas de vidrio incoloro, tipo I, de 5 ml (que contienen 3 ml de solución inyectable y para perfusión).
Envase con 2, 3, 6 o 50 ampollas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

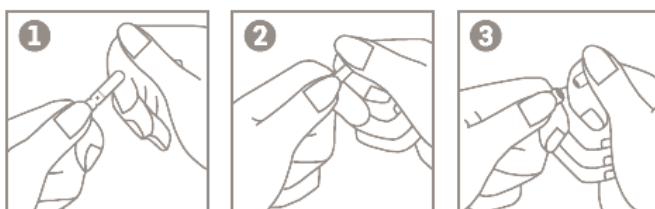
El diclofenaco puede suponer un riesgo para el medio ambiente acuático.

Administrar por vía intramuscular, inyectada profundamente en la región de los glúteos en el cuadrante superior externo, o por vía intravenosa, mediante perfusión lenta después de la dilución, de acuerdo con las siguientes instrucciones: Cada ampolla es para un solo uso. La solución debe usarse inmediatamente después de abrir la ampolla. Cualquier contenido no utilizado debe desecharse.

Dependiendo de la duración esperada de la perfusión (ver sección 4.2), mezclar de 100 ml a 500 ml de solución salina isotónica (solución de cloruro de sodio al 0,9 %) o glucosa al 5 % tamponada con solución inyectable de bicarbonato de sodio (0,5 ml al 8,4 % o 1 ml al 4,2 %, o el volumen correspondiente de una concentración diferente), obtenido de un envase recién abierto; a esta solución hay que añadir el contenido de una ampolla de Dagesil. Utilizar únicamente soluciones transparentes. Si se observan cristales o precipitados, se debe desechar la solución para perfusión.

Instrucciones para la apertura de las ampollas OPC (One-Point-Cut):

1. Sostener el cuerpo de la ampolla entre el pulgar y el dedo índice, con el punto hacia arriba;
2. Colocar el dedo índice de la otra mano sosteniendo la parte superior de la ampolla. Colocar el pulgar para cubrir el punto;
3. Con los dedos índices cerca uno del otro, presionar el área del punto para abrir la ampolla.



7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratórios Basi - Indústria Farmacêutica, S.A.
Parque Industrial Manuel Lourenço Ferreira, Lote 15
3450-232 Mortágua, Portugal

Tel.: +351 231 920 250
Fax: +351 231 921 055
E-mail: basi@basi.pt

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

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

Fecha de la primera autorización: Octubre 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre, 2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): <http://www.aemps.gob.es/>