

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LERTUS COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 25 mg

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS
FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES
SECCIÓN REGISTRO DE PRODUCTOS BIOEQUIVALENTES

PROSP_V02_DBV01_JUNIO 2020

27 OCT 2020

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

N° Ref. MT1453175/20

Firma Profesional _____ Comprimidos con Recubrimiento Entérico 25 mg

LERTUS
DICLOFENACO SÓDICO

Industria Paraguaya

Venta bajo Receta Médica

FÓRMULA:

Cada comprimido con recubrimiento entérico contiene:

Diclofenaco sódico

25,00 mg

Excipientes c.s. ~~Celulosa microcristalina, Dióxido de silicio coloidal, Lactosa monohidrato, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Copolímero del ácido metacrílico, Talco, Trietileitrato, Punzo 4R laca aluminica 30%, Amarillo quinolina laca 40%, Dióxido de titanio, Hidróxido de titanio.~~ De acuerdo a la última fórmula autorizada en el registro .

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiinflamatorio y antirreumático no esteroideo. Derivado del ácido acético y sustancias relacionadas.

Clasificación ATC: M01AB05

INDICACIONES

- Tratamiento de enfermedades reumáticas crónicas inflamatorias tales como artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artrosis.
- Reumatismo extraarticular.
- Tratamiento sintomático del ataque agudo de gota.
- Tratamiento sintomático de la dismenorrea primaria o anexitis.
- Tratamiento de inflamaciones y tumefacciones postraumáticas y postoperatorias.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LERTUS COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 25 mg

Mecanismo de acción

Diclofenaco sódico, sustancia activa de LERTUS, 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. Diclofenaco sódico no suprime *in vitro* la biosíntesis de proteoglicanos en el cartílago, a concentraciones equivalentes a las que se alcanzan en humanos.

Efectos farmacodinámicos

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

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

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

Farmacocinética

Absorción:

Diclofenaco se absorbe completamente a partir de los comprimidos con recubrimiento entérico tras su paso por el estómago. Aunque la absorción es rápida, su efecto se retrasa debido al recubrimiento entérico del comprimido. La concentración plasmática máxima media de 1.5 µg/ml (5 µmol/l) se alcanza en promedio a las dos horas de la ingestión de un comprimido de 50 mg. Tras la ingestión de un comprimido con o después de una comida, su paso a través del estómago es más lento que cuando se toma antes, pero la cantidad de sustancia activa absorbida permanece inalterada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LERTUS COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 25 mg

Las concentraciones plasmáticas alcanzadas en niños a los que se administraron dosis equivalentes (mg/kg de peso) son similares a las obtenidas en adultos.

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:

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.

Diclofenaco pasa al líquido sinovial, obteniéndose las concentraciones máximas a las 2-4 horas de haberse alcanzado los valores plasmáticos máximos. La vida media aparente de eliminación a partir del líquido sinovial es de 3-6 horas. Dos horas después de alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas, las concentraciones de sustancia activa son ya 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 diclofenaco en la leche (100 ng/ml). La cantidad estimada que el lactante podría haber ingerido tras mamar sería equivalente a 0,03 mg/kg/dosis/día.

Metabolismo:

La biotransformación de 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 diclofenaco.

Eliminación:

El aclaramiento sistémico total de diclofenaco del plasma es de 263 ± 56 ml/min. La vida media terminal en plasma es de 1-2 horas. Cuatro de los metabolitos, incluyendo los dos activos tienen también vidas medias plasmáticas cortas de 1-3 horas. Uno de los metabolitos, el 3'-hidroxi-4'-

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LERTUS COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 25 mg

metoxidiclofenaco tiene una vida media 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 glucurónicos. 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 de sustancia activa inalterada, a partir de la cinética de dosis única, cuando se aplica la pauta posológica usual. Con un aclaramiento de creatinina <10 ml/min, los niveles plasmáticos calculados en estado estacionario de los metabolitos 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 diclofenaco no se ve afectada.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos obtenidos de estudios de toxicidad aguda y repetida, así como de estudios de genotoxicidad y carcinogénesis parecen indicar que diclofenaco no presenta un riesgo específico para humanos a las dosis terapéuticas utilizadas. En los estudios preclínicos estándar en animales no hubo evidencia de potencial teratogénico de diclofenaco en ratones, ratas o conejos. Sin embargo, diclofenaco puede afectar negativamente a la gestación y/o desarrollo del embrión/ feto en mujeres.

En ratas, diclofenaco no influyó en la fertilidad, a excepción de un mínimo efecto fetal, a dosis tóxicas maternas. El desarrollo prenatal, perinatal y postnatal de las crías no se vio afectado. Sin embargo, diclofenaco puede alterar la fertilidad en mujeres.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LERTUS COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 25 mg

La administración de AINEs, incluyendo diclofenaco, inhibe la ovulación en conejos, la implantación y placentación en ratas, y produce el cierre prematuro del conducto arterial en ratas preñadas. Diclofenaco, a dosis tóxicas maternas en ratas, se ha asociado 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Las reacciones adversas se pueden minimizar utilizando la dosis eficaz más baja durante el periodo de tratamiento más corto posible para controlar los síntomas.

Posología

En casos leves, así como en tratamientos prolongados son generalmente suficientes 75-100 mg al día. La dosis máxima diaria recomendada es de 100 a 150 mg. Resulta adecuada la administración en 2-3 tomas diarias.

En la dismenorrea primaria, la dosis diaria, que deberá ajustarse individualmente, es de 50-200 mg. Se administrará una dosis inicial de 50-100 mg y si es necesario se aumentará en los siguientes ciclos menstruales. El tratamiento debe iniciarse cuando aparezca el primer síntoma y, dependiendo de su intensidad, se continuará el tratamiento durante unos días.

Poblaciones especiales

Pediatría:

Debido a la dosis de 25 mg de diclofenaco no se recomienda su uso en niños ni adolescentes menores de 14 años.

Pacientes de edad avanzada (>65 años):

La farmacocinética de diclofenaco no se altera en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, al igual que con cualquier antiinflamatorio no esteroideo (AINE), con LERTUS, deberán adoptarse precauciones en el tratamiento de estos pacientes, que por lo general son más propensos a los efectos secundarios y que tienen más probabilidad de presentar alteraciones de la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LERTUS COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 25 mg

función renal, cardiovascular o hepática y de recibir medicación concomitante. Asimismo, y teniendo en cuenta las medidas básicas de precaución médica, se requiere especial precaución en pacientes ancianos frágiles o con bajo peso corporal. Generalmente no se considera necesario modificar la dosis ni la frecuencia de administración.

Pacientes con factores de riesgo cardiovasculares:

Los pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular solo deben tratarse con LERTUS tras una cuidadosa consideración y a dosis ≤ 100 mg diarios, en el caso de tratamientos de más de 4 semanas.

Insuficiencia renal:

Diclofenaco 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 al administrar diclofenaco a los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

Insuficiencia hepática:

Diclofenaco 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 al administrar diclofenaco a los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

Forma de administración

Vía oral. Los comprimidos deben tragarse enteros con líquido preferentemente antes de las comidas. No deben romperse ni masticarse.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a diclofenaco o a cualquiera de los excipientes.
- Al igual que otros AINEs, diclofenaco está también contraindicado en pacientes en los que la administración de ácido acetilsalicílico u otros AINEs pueda desencadenar asma, **pólipos nasales**, angioedema, urticaria o rinitis aguda (es decir, reacciones de reactividad cruzada

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LERTUS COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 25 mg

inducidas por AINEs), y otros síntomas o reacciones alérgicas o anafilactoídeas asociadas a Ácido acetilsalicílico u otros AINEs. En raros casos se han presentado reacciones anafilácticas fatales y asmáticas severas. No debe usarse AINEs, con excepción de AAS en pacientes en el período post operatorio inmediato a una cirugía de by pass coronario.

- Pacientes con enfermedad de Crohn activa.
- Pacientes con colitis ulcerosa activa.
- Pacientes con alteración hepática grave.
- Pacientes con disfunción renal grave.
- Pacientes con desórdenes de la coagulación.
- Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación (dos ó 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 la gestación.

ADVERTENCIAS

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

Se debe evitar la administración concomitante de diclofenaco con otros AINEs incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (Coxib) ante la falta de evidencia de efectos sinérgicos y los efectos adversos potenciales aditivos.

Se ha de tener precaución con los ancianos debido a sus condiciones médicas. En concreto sobre el paciente anciano frágil o con bajo peso corporal, donde se recomienda utilizar la dosis menor efectiva.

Al igual que con otros AINEs, con diclofenaco, pueden aparecer en casos raros reacciones alérgicas incluyendo 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LERTUS COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 25 mg

dolor torácico asociado a una reacción alérgica al diclofenaco.

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

Riesgos gastrointestinales:

Durante el tratamiento con AINEs, entre los que se encuentra diclofenaco, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos. El riesgo es mayor en los ancianos. Si se produjera una hemorragia gastrointestinal o una úlcera en pacientes en tratamiento con diclofenaco, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

Al igual que los demás AINEs, se ha de tener precaución cuando se prescriba diclofenaco en pacientes con síntomas indicativos de alteraciones gastrointestinales o con antecedentes de úlcera gástrica o intestinal, hemorragias o perforación. El riesgo de hemorragia gastrointestinal es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación. En los ancianos aumenta la frecuencia de reacciones adversas a los AINEs en especial hemorragias gastrointestinales y perforación, que pueden terminar en muerte. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la menor dosis efectiva. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (como misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis bajas de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal.

Síntomas de toxicidad gastrointestinal severa tales como inflamación, sangramiento, ulceración y perforación del intestino grueso y delgado pueden ocurrir en cualquier momento, con o sin síntomas previos en pacientes en terapia crónica con AINEs, por lo que se debe poner alerta ante la presencia de síntomas de ulceración o sangrados.

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LERTUS COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 25 mg

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, los anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos, los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico y antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Si se produjera una hemorragia gastrointestinal o una úlcera en pacientes en tratamiento con diclofenaco, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

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

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

Riesgos cardiovasculares y cerebrovasculares:

Debido al riesgo de que se produzcan eventos cardiovasculares severos con el uso de AINEs a excepción del AAS, debe evaluarse cuidadosamente la condición del paciente antes de prescribir estos medicamentos.

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 AINEs.

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 accidente cerebrovascular) 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LERTUS COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 25 mg

deben tratar con diclofenaco tras una cuidadosa consideración y a dosis de ≤ 100 mg diarios, en el caso de tratamientos de más de 4 semanas. Dado que los riesgos cardiovasculares de diclofenaco pueden incrementarse con la dosis y la duración del tratamiento, se debe utilizar la dosis diaria eficaz más baja y la duración del tratamiento más corta posible. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuación del tratamiento y la respuesta al mismo, especialmente cuando el tratamiento dura más de 4 semanas.

Los pacientes deben estar atentos ante signos y síntomas de acontecimientos trombóticos arteriales graves (p. ej. dolor de pecho, respiración entrecortada, debilidad, dificultad para hablar), que puede suceder sin previo aviso. En tales casos, los pacientes deben saber que tienen que acudir inmediatamente al médico.

Efectos hematológicos:

El tratamiento con diclofenaco sólo se recomienda durante un breve período de tiempo. Pero si se administra diclofenaco durante un período más prolongado, es aconsejable, como ocurre con otros AINEs, efectuar recuentos hemáticos.

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

Efectos respiratorios (asma preexistente):

Se han producido reacciones anafilactoideas en pacientes asmáticos con exposición previa a AINEs, pero que han experimentado previamente rinitis con o sin pólipos nasales o que exhiben broncoespasmo potencialmente fatal después de tomas AAS u otro AINE.

Las reacciones por AINEs como exacerbaciones de asma (también llamado intolerancia a analgésico/asma por analgésicos), edema de Quincke o urticaria, son más frecuentes 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), que en otros pacientes. Por tanto, se recomienda precaución especial en estos pacientes (estar preparado para emergencias). Esto también es aplicable a

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LERTUS COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 25 mg

pacientes que son alérgicos a otras sustancias, manifestadas por reacciones cutáneas, prurito o urticaria.

Riesgos de reacciones cutáneas graves:

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara, menor de un caso cada 10.000 pacientes en asociación con la utilización de AINEs. Los pacientes tendrían mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento: la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Debe suspenderse inmediatamente la administración de diclofenaco ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

Riesgos de reacciones hepáticas:

Los pacientes con insuficiencia hepática que inicien tratamiento con diclofenaco deberán monitorizarse porque podría empeorar su situación.

Los AINEs, incluyendo diclofenaco, pueden producir una elevación de las enzimas hepáticas. Durante el tratamiento prolongado con diclofenaco debería controlarse la función hepática como medida de precaución. Si las pruebas de función hepática muestran anormalidades que persisten o empeoran, si aparecen signos y síntomas clínicos de desarrollo de una enfermedad hepática o si se presentan otros síntomas (como eosinofilia, rash) deberá interrumpirse el tratamiento con diclofenaco. Puede aparecer hepatitis sin síntomas prodrómicos.

En pacientes con porfiria, diclofenaco puede desencadenar un episodio agudo.

Efectos renales:

Debido a que se han comunicado casos de retención de líquidos y edema asociado al tratamiento con AINEs, incluyendo diclofenaco, se deberá tender especial precaución en los pacientes con función cardíaca o renal alteradas, antecedentes de hipertensión, en personas de edad avanzada, en los pacientes que están 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, por ejemplo en la fase pre o postoperatoria de intervenciones quirúrgicas mayores. Por lo tanto, como medida cautelar, se recomienda controlar la función renal cuando se administre diclofenaco en tales casos. El

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LERTUS COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 25 mg

cese del tratamiento suele ir seguido de la recuperación hasta el estado previo al mismo.

Enmascaramiento de infecciones:

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

PRECAUCIONES

Efectuar seguimiento de los pacientes en tratamiento crónico con AINEs, por signos y síntomas de ulceración o sangramiento gastrointestinal.

Efectuar monitoreo de transaminasas y enzimas hepáticas en pacientes en tratamiento con AINEs, especialmente en aquellos tratados con Nimesulida, sulindaco, diclofenaco y naproxeno.

Usar con precaución en pacientes con compromiso de la función cardíaca, hipertensión, terapia diurética crónica y otras condiciones que predisponen a la retención de fluidos debido a que los AINEs pueden causar retención de fluidos, además de edema periférico.

Se puede producir insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial con hematuria, síndrome nefrótico, proteinuria, hiperkalemia, necrosis papilar renal y otros cambios medulares renales.

Pacientes con falla renal preexistente están en mayor riesgo de sufrir insuficiencia renal aguda. Una descompensación renal se puede precipitar en pacientes en tratamiento con AINEs, debido a una reducción dosis dependiente en la formación de prostaglandinas, afectando principalmente a ancianos, lactantes, prematuros, pacientes con falla renal, cardíaca o disfunción hepática, glomerulonefritis crónica, deshidratación, diabetes mellitus, septicemia, pielonefritis y depleción de volumen extracelular, en aquellos que están tomando inhibidores de la ECA y/o diuréticos

Uso en pacientes de edad avanzada:

Los ancianos sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINEs; concretamente hemorragias y perforaciones gastrointestinales que pueden ser mortales. Además, pueden causar retención de líquidos, pudiendo producir complicaciones cardiovasculares y reducción de la eficacia de los tratamientos antihipertensivos. Asimismo, y teniendo en cuenta las medidas básicas de precaución médica, se requiere especial precaución en pacientes ancianos frágiles o con bajo peso corporal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LERTUS COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 25 mg

Interacciones:

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

Litio: diclofenaco puede aumentar la concentración plasmática de litio. Se recomienda el control de los niveles séricos de litio, si se usara concomitantemente.

Digoxina: diclofenaco puede aumentar las concentraciones plasmáticas de digoxina. Se recomienda el control de los niveles séricos de digoxina, si se usara concomitantemente

Antagonistas del calcio (Isradipino, verapamilo): Hay estudios en los que se ha registrado una disminución en su eficacia terapéutica por acción de diclofenaco.

Fármacos antihipertensivos: Como otros AINEs, el uso concomitante de diclofenaco y diuréticos o fármacos antihipertensivos (por ejemplo, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina - IECA-), puede disminuir su acción antihipertensiva, debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Por tanto, el tratamiento deberá administrarse con precaución especialmente 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 IECA debido al aumento de riesgo de nefrotoxicidad.

Fármacos que pueden causar una hiperpotasemia: El tratamiento concomitante con fármacos ahorradores de potasio, ciclosporina, tacrolimus o trimetoprima puede asociarse con un aumento de los niveles de potasio, lo cual hace necesaria la monitorización frecuente

Otros AINEs y corticosteroides: La administración concomitante diclofenaco y otros AINEs o corticosteroides puede aumentar la frecuencia de aparición de efectos indeseados gastrointestinales.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LERTUS COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 25 mg

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.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Antidiabéticos: Los ensayos clínicos han demostrado que diclofenaco puede administrarse junto con antidiabéticos orales sin que influya sobre su efecto clínico. Sin embargo, existen casos aislados de efectos tanto hipo como hiperglucémicos con diclofenaco que precisaron modificar la dosificación de los agentes antidiabéticos. Por esta razón, se recomienda controlar los niveles de glucosa en sangre como medida de precaución durante el tratamiento concomitante.

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

Ciclosporina: Diclofenaco al igual que otros AINEs 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.

Quinolonas: 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 la eliminación de ceftriaxona por diclofenaco.

Inhibidores de CYP2C9: Se recomienda precaución cuando se prescribe diclofenaco con inhibidores de CYP2C9 (voriconazol), que incrementan significativamente las concentraciones plasmáticas del diclofenaco debido a la inhibición del metabolismo del diclofenaco.

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 su exposición.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LERTUS COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 25 mg

Alcohol: Se puede ver potenciada la toxicidad de los antiinflamatorios no esteroideos.

Misoprostol: Se puede ver potenciada la toxicidad con antiinflamatorios no esteroideos.

Pentazocina: Hay estudios en los que se ha registrado la aparición de crisis convulsivas de tipo tónico-clónicas 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 diclofenaco por reducción de su absorción.

Inductores de CYP2C9: Se recomienda precaución cuando se prescribe diclofenaco con inductores de CYP2C9 (como rifampicina), que pueden dar lugar a un descenso significativo de la concentración plasmática y exposición a diclofenaco.

Embarazo:

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 abortos espontáneos, malformaciones cardíacas y gastrosquisis 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. 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 embrionofetal, 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 periodo de la organogénesis.

Durante el primer y segundo trimestres de la gestación, diclofenaco no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza diclofenaco una mujer que intenta quedar embarazada, o durante el primer y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LERTUS COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 25 mg

segundo trimestre de la gestación, la dosis y la duración del tratamiento deben reducirse lo máximo posible.

Tercer trimestre de la gestación:

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

- Toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del conducto arterial e hipertensión pulmonar)
- Disfunción renal que puede progresar a fallo renal con oligo-hidroamnios.

Al final del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer a la madre y al neonato a:

- Posible prolongación del tiempo de hemorragia debido a un efecto de tipo antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas
- Inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto.

Consecuentemente, como con otros AINEs, diclofenaco está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo.

Lactancia:

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

Fertilidad:

Como con otros 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 están siendo sometidas a una investigación de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria:

La influencia de diclofenaco sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, los pacientes que experimenten trastornos visuales, mareos, vértigo, somnolencia u otros trastornos del sistema nervioso central, mientras estén en tratamiento con diclofenaco deberán evitar conducir vehículos o manejar maquinaria.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LERTUS COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 25 mg

Excipientes:
Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, 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.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden producirse úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, en algunos casos mortales, especialmente en los ancianos. También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, 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 publicados y/o notificaciones espontáneas o referencias bibliográficas) se clasifican por órganos y sistemas de MedDRA, por orden de frecuencia, las más frecuentes primero. Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad. Además, cada intervalo de frecuencia utiliza la siguiente convención (CIOMS III) para cada reacción adversa: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$) a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$), desconocido (no puede estimarse con los datos disponibles).

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

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
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 anafilactoides (inclusive hipotensión y shock).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LERTUS COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 25 mg

	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,
	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, diarrea, 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 ulcerosa o enfermedad de Crohn), estreñimiento, estomatitis, glositis, alteración esofágica, enfermedad diafragmática intestinal, pancreatitis.
	No conocida	Colitis isquémica.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LERTUS COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 25 mg

Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Aumento de las transaminasas séricas.
	Raras	Hepatitis con o sin ictericia, alteración hepática.
	Muy raras	Hepatitis fulminante, necrosis hepática, insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción.
	Raras	Urticaria.
	Muy raras	Dermatitis ampollosas incluyendo el Síndrome de Stevens Johnson y la necrolisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell), eczema, eritema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, alopecia, reacción de fotosensibilidad, púrpura, púrpura de Henoch- Schöenlein, prurito.
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Lesión renal aguda (fallo renal agudo), hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico, nefritis tubulointersticial, 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 accidente cerebrovascular) asociado al uso de diclofenaco, particularmente a dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos a largo plazo.

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas

No se conoce un cuadro típico resultado de una sobredosis con diclofenaco.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LERTUS COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO 25 mg

En caso de sobredosificación, se pueden observar los síntomas siguientes: 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, incluyendo diclofenaco, consisten en medidas de apoyo y tratamiento sintomático. Estas medidas se deben aplicar en el caso de complicaciones como hipotensión, fallo renal, convulsiones, trastornos gastrointestinales y depresión respiratoria.

Las medidas especiales como diuresis forzada, diálisis o hemoperfusión son probablemente poco útiles para eliminar los AINEs, incluyendo diclofenaco, 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 (p.ej. vómitos, lavado gástrico) tras la ingestión de una sobredosis que ponga en peligro la vida del paciente.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO.**

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura no mayor de XX° C.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo XX, XX, XX, XX ó XX comprimidos con Recubrimiento Entérico.

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:

Junio de 2020.