

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

**Artrotec<sup>®</sup>**  
Diclofenaco sódico/Misoprostol  
Tableta  
**50 mg/0,2 mg y 75 mg/0,2 mg**

### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Artrotec<sup>®</sup>

### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Diclofenaco sódico / Misoprostol

### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

---

#### Tabletas

Cada tableta contiene:

<i>Diclofenaco sódico</i>	<i>50 mg</i>	<i>75 mg</i>
<i>Misoprostol</i>	<i>0,2 mg</i>	<i>0,2 mg</i>
Excipiente cbp	1 tableta	1 tableta

---

### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

El diclofenaco/misoprostol está indicado en el tratamiento agudo y crónico de los signos y síntomas de:

- Artritis reumatoide
- Osteoartritis
- Espondilitis anquilosante
- Trastornos musculoesqueléticos agudos

El componente diclofenaco es efectivo en el tratamiento de los signos y síntomas de afecciones artríticas. El componente misoprostol está indicado en la profilaxis de la ulceración gástrica y duodenal inducida por antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

### 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

#### Propiedades Farmacocinéticas

##### ***Diclofenaco/ misoprostol***

Los perfiles farmacocinéticos de diclofenaco y misoprostol, administrados en combinación fija son similares a los perfiles resultantes cuando los dos fármacos son administrados como tabletas separadas. Después de una dosificación múltiple no se ha observado interacción farmacocinética entre los dos fármacos. No hubo acumulación del diclofenaco ni de misoprostol ácido en el plasma después de dosis repetidas de diclofenaco/misoprostol.

##### ***Diclofenaco***

En el ser humano, el diclofenaco administrado por vía oral es absorbido rápidamente casi por completo y distribuido en la sangre, hígado y riñones y se une en alta proporción a las proteínas plasmáticas. Las concentraciones plasmáticas muestran una relación lineal con respecto a la cantidad de fármaco administrado y no se produce acumulación siempre y cuando se observen los intervalos recomendados de dosificación. La vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) es de 1 a 2 horas. El metabolismo del diclofenaco está mediado predominantemente por la vía del citocromo P450 CYP 2C9 en el hígado. A los pacientes de los que se sabe o se sospecha que son metabolizadores CYP2C9 pobres

con base en su historia/experiencia previa con otros sustratos del CYP2C9 se les debe administrar el diclofenaco con precaución ya que pueden tener niveles plasmáticos anormalmente altos debido a una reducción de la depuración metabólica. Entre 40% y 60% del fármaco y sus metabolitos (conjugados de los derivados 3N-, 4N- y 5N-hidroxi de diclofenaco) son eliminados por la orina y la diferencia a través de excreción biliar (ver secciones Dosis y vía de administración y Contraindicaciones).

### **Misoprostol**

El misoprostol administrado por vía oral es rápida y extensamente metabolizado al ácido libre, que es el principal metabolito farmacológicamente activo en la sangre. La vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) es de aproximadamente 20 a 30 minutos. Las dosis únicas muestran una relación lineal con las dosis de 0.2 a 0.4 mg. El estado de equilibrio en el plasma se alcanzó al cabo de dos días.

Aproximadamente el 73% de la dosis administrada es excretada en la orina, principalmente como metabolitos biológicamente inactivos. En pacientes que sufren deterioro leve a moderado de la función renal, la  $t_{1/2}$ ,  $C_{max}$  y el área bajo la curva (ABC) aumentaron en comparación con los controles, aunque no se observó una correlación clara entre el grado de deterioro de la función renal y el ABC. En pacientes que tienen insuficiencia renal total, el ABC fue aproximadamente del doble en cuatro de seis pacientes (ver secciones Dosis y vía de administración y Contraindicaciones).

La unión del ácido misoprostólico a las proteínas séricas es de menos de 90% y es independiente de la concentración en las dosis terapéuticas.

### **Propiedades Farmacodinámicas**

El diclofenaco/misoprostol es una combinación fija de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo con propiedades analgésicas y un análogo de la prostaglandina  $E_1$  protector de la mucosa gastroduodenal.

El diclofenaco ha demostrado tener propiedades antiinflamatorias y analgésicas. Se piensa que el mecanismo de acción guarda relación con la inhibición de la prostaglandina sintetasa.

El misoprostol es un análogo sintético de la prostaglandina  $E_1$  que intensifica varios de los factores que mantienen la integridad de la mucosa gastroduodenal. Inhibe la secreción estimulada y no estimulada de ácido gástrico. El misoprostol también mantiene el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica y aumenta la secreción de bicarbonato en el duodeno y la secreción de moco gástrico.

El misoprostol disminuye la producción de pepsina, de ácido gástrico y el volumen del fluido gástrico bajo condiciones basales y bajo algunas condiciones estimuladas.

## **6. CONTRAINDICACIONES**

El diclofenaco/misoprostol está contraindicado en:

- Pacientes con hemorragia gastrointestinal activa.
- Mujeres embarazadas o en quienes no se ha descartado un embarazo (ver secciones Restricciones de uso durante el embarazo y lactancia y Reacciones secundarias y adversas).
- Pacientes con hipersensibilidad conocida al diclofenaco sódico, misoprostol, o a cualquiera de los excipientes. Existe potencial de sensibilidad cruzada con ácido acetilsalicílico y otros AINEs. No se deberá dar diclofenaco/misoprostol a pacientes en quienes el ácido acetilsalicílico y otros AINEs inducen los síntomas de asma, pólipos nasales, angioedema o urticaria.
- Tratamiento del dolor peri-operatorio en el contexto de cirugía de derivación coronaria con injerto (CABG).
- Pacientes con insuficiencia renal y hepática severa.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca severa.

## 7. PRECAUCIONES GENERALES

Debe evitarse el uso concomitante de diclofenaco/misoprostol con otro AINE sistémico no del tipo del ácido acetilsalicílico, incluidos los inhibidores de la COX-2. El uso concomitante de un AINE sistémico y otro AINE sistémico puede aumentar la frecuencia de úlceras gastrointestinales y hemorragia.

### **Efectos cardiovasculares**

Los AINEs pueden causar un aumento del riesgo de eventos tromboticos cardiovasculares (CV) graves, infarto del miocardio y accidente cerebrovascular que pueden ser mortales. Este riesgo puede elevarse con la duración del uso. El aumento relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos con o sin enfermedad CV conocida o con factores de riesgo CV. Sin embargo, los pacientes que tienen enfermedad cardiovascular conocida o factores de riesgo CV pueden correr un riesgo mayor en términos de incidencia absoluta, debido a su tasa de referencia incrementada. A fin de reducir al mínimo el riesgo potencial de un evento adverso cardiovascular en pacientes tratados con diclofenaco/misoprostol, se usará la dosis efectiva más baja durante el tiempo más corto posible. Los médicos y pacientes deben permanecer atentos al desarrollo de dichos eventos, aun en ausencia de síntomas cardiovasculares previos. Los pacientes deben recibir información sobre los signos y síntomas de toxicidad cardiovascular grave y las medidas que deben tomar en caso de que se presenten (ver sección Contraindicaciones).

### **Hipertensión**

Como con todos los AINEs, el diclofenaco/misoprostol puede conducir al inicio de hipertensión o agravación de hipertensión preexistente, cualquiera de las cuales puede contribuir a una mayor incidencia de eventos cardiovasculares. Los AINEs, incluido el diclofenaco/misoprostol, deben usarse con precaución en pacientes con hipertensión. La presión sanguínea debe monitorearse de cerca durante el inicio del tratamiento con diclofenaco/misoprostol y durante todo el curso terapéutico.

### **Retención de líquidos y edema**

Como con otros fármacos que inhiben la síntesis de las prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos y edema en algunos pacientes que toman AINEs, incluido el diclofenaco/misoprostol. En consecuencia, el diclofenaco/misoprostol deberá ser usado con precaución en pacientes que tienen comprometida la función cardíaca y padecen otras afecciones que predisponen o que son empeoradas por la retención de líquidos. Los pacientes que tienen una insuficiencia cardíaca congestiva o hipertensión preexistentes deben vigilarse estrechamente.

### **Efectos gastrointestinales (GI)**

Los AINEs, incluido el diclofenaco/misoprostol, pueden ocasionar eventos adversos gastrointestinales (GI) graves que incluyen inflamación, hemorragia, ulceración y perforación del estómago, intestino delgado o intestino grueso, que pueden tener desenlace mortal. Cuando sobreviene hemorragia o ulceración GI en pacientes que reciben diclofenaco/misoprostol, debe suspenderse el tratamiento. Los pacientes con mayor riesgo de presentar estos tipos de complicaciones GI con los AINEs son los ancianos, personas con enfermedad cardiovascular, pacientes que usan en forma concomitante aspirina, corticoesteroides, inhibidores selectivos de la recaptación de setorona, pacientes que ingieren alcohol o pacientes con enfermedad gastrointestinal previa o activa tipo úlceras, hemorragia GI o procesos inflamatorios. Por lo tanto, el diclofenaco/misoprostol deberá ser usado con precaución en estos pacientes (ver sección Contraindicaciones).

### **Efectos renales**

En casos raros, los AINEs, incluyendo el diclofenaco/misoprostol, pueden causar nefritis intersticial, glomerulitis, necrosis papilar y síndrome nefrótico. Los AINEs inhiben la síntesis de prostaglandinas renales las cuales desempeñan un papel de soporte en el mantenimiento de la perfusión renal en pacientes cuyo flujo sanguíneo renal y volumen sanguíneo están disminuidos. En estos pacientes, la administración de un AINE puede desencadenar descompensación renal manifiesta, que suele ir seguida de recuperación hasta el estado previo al tratamiento cuando se suspende la terapia con AINEs. Los pacientes que corren un riesgo más alto de sufrir una reacción de este tipo son los que tienen insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, enfermedad renal manifiesta y los ancianos. Dichos pacientes deben someterse a estrecha vigilancia mientras reciben terapia con AINEs.

En pacientes con afección renal, cardíaca o hepática, es preciso tener precaución ya que el uso de AINEs, incluido el diclofenaco/misoprostol, puede dar lugar a un deterioro mayor de la función renal. Hay que tener precaución cuando se inicia el tratamiento con diclofenaco/misoprostol en pacientes con deshidratación severa. También se recomienda tener precaución en los pacientes que tienen enfermedad renal (ver sección Contraindicaciones). La dosis debe mantenerse lo más baja posible y vigilar la función renal.

Los metabolitos del diclofenaco se eliminan principalmente por los riñones (ver sección Propiedades farmacocinéticas). No se ha estudiado el grado hasta el cual se podrían acumular los metabolitos en los pacientes con insuficiencia renal. Igual que sucede con otros AINEs, cuyos metabolitos se excretan por el riñón, los pacientes que tienen un deterioro significativo de la función renal deben someterse a una vigilancia más estrecha.

### **Reacciones cutáneas**

Hay informes de casos muy raros de reacciones cutáneas graves, algunas mortales, que incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con el uso de AINEs, incluido el diclofenaco/misoprostol. Los pacientes parecen correr el riesgo más alto de sufrir estos eventos al comienzo del curso de la terapia, ya que el comienzo del evento en la mayoría de casos tiene lugar dentro del primer mes de tratamiento. Deberá suspenderse el diclofenaco/misoprostol ante el primer indicio de una erupción cutánea, lesiones mucosas, o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Con el uso de los AINEs, incluido el diclofenaco/misoprostol, se ha informado de reacciones alérgicas, incluida la anafilaxia y también se han presentado sin exposición previa al AINE.

### **Efectos hepáticos**

En estudios clínicos de 4 a 12 semanas de duración, se observaron elevaciones clínicamente significativas (> 3 veces el límite superior normal) de la TGP (ALT) y/o la TGO (AST), en 1,6% o menos de los pacientes que recibieron diclofenaco/ misoprostol o diclofenaco/placebo. En un amplio estudio donde los pacientes recibieron diclofenaco durante un promedio de 18 meses, fueron observadas elevaciones de ALT/AST en 3,1% de los pacientes. Las elevaciones de ALT/AST usualmente ocurren en los primeros 1 a 6 meses. En los estudios clínicos, se ha observado hepatitis en pacientes que recibieron diclofenaco y en la experiencia post-comercialización, se han reportado otras reacciones hepáticas, incluyendo ictericia e insuficiencia hepática. Durante la terapia con diclofenaco/misoprostol, se deberá monitorear periódicamente la función hepática. Si el diclofenaco/misoprostol se usa cuando hay un deterioro de la función hepática, es indispensable una vigilancia estrecha. El tratamiento de diclofenaco se deberá interrumpir si persisten o empeoran los resultados anormales de las pruebas hepáticas, si los signos y síntomas clínicos son compatibles con el desarrollo de enfermedad hepática o si ocurren manifestaciones sistémicas, (ver sección Contraindicaciones).

### **Efectos hematológicos**

Los AINEs, incluido el diclofenaco, aumentan el tiempo de agregación plaquetaria. El misoprostol no exacerba los efectos del diclofenaco sobre la actividad de las plaquetas.

### **Uso con anticoagulantes orales**

El uso concomitante de AINEs, entre ellos el diclofenaco/misoprostol, con anticoagulantes orales aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal y no gastrointestinal y se deben suministrar con precaución. Los anticoagulantes orales incluyen los anticoagulantes de tipo warfarina/cumarina y nuevos anticoagulantes orales (por ej., apixaban, dabigatran, rivaroxaban). Se debe monitorear la anticoagulación/INR en pacientes que toman anticoagulantes de tipo warfarina/cumarina (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

### **Generales**

Al reducir la inflamación, el diclofenaco puede disminuir la utilidad de signos diagnósticos, como la fiebre, que permiten detectar las infecciones.

### **Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria**

No se ha evaluado de forma sistemática el efecto del diclofenaco/misoprostol sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria.

## 8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

### **Embarazo**

El diclofenaco/misoprostol está contraindicado en mujeres embarazadas debido a que el misoprostol induce contracciones uterinas y se asocia con aborto, parto prematuro y muerte fetal. El uso de misoprostol ha sido asociado con defectos congénitos (ver secciones Contraindicaciones y Reacciones secundarias y adversas). El diclofenaco puede ocasionar el cierre prematuro del conducto arterioso.

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría afectar de forma adversa el embarazo. Los datos de los estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de aborto espontáneo después del uso de los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas en las primeras etapas del embarazo. En animales, se ha observado que la administración de los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas resulta en un aumento de pérdida pre y post implantación.

Las mujeres con posibilidades de concebir no deben comenzar a usar diclofenaco/misoprostol hasta que se haya descartado el embarazo y deben recibir asesoría completa sobre la importancia de una anticoncepción adecuada mientras se encuentran bajo tratamiento. Si se sospecha embarazo, se deberá suspender el uso del producto.

Si se usan durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, los AINEs pueden causar disfunción renal fetal que puede resultar en la reducción del volumen de líquido amniótico u oligohidramnios en casos graves. Tales efectos pueden ocurrir poco después del inicio del tratamiento y son usualmente reversibles. Las mujeres embarazadas en tratamiento con AINEs deben ser monitoreadas de cerca para revisar el volumen del líquido amniótico.

### **Lactancia**

El misoprostol es rápidamente metabolizado en la madre en misoprostol ácido, el cual es biológicamente activo y se excreta en la leche materna. El diclofenaco/misoprostol no deberá administrarse a madres que estén amamantando en virtud de que la excreción de misoprostol ácido podría ocasionar efectos indeseables tales como diarrea en los recién nacidos que se encuentran lactando

## 9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Las reacciones adversas reportadas en estudios clínicos y experiencias post-comercialización incluyen:

<b>Tabla de Reacciones Adversas</b>	
<b>Clasificación por Órganos y Sistemas</b>	<b>Reacciones Adversas</b>
Infecciones e infestaciones	Infección vaginal
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Anemia hemolítica*, agranulocitosis*, trombocitopenia*, inhibición de la agregación plaquetaria*
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones anafilácticas*
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Retención de líquidos*
Trastornos psiquiátricos	Insomnio, pesadillas*, cambios del estado de ánimo*
Trastornos del sistema nervioso	Accidente cerebrovascular*, meningitis aséptica*, cefalea, mareo
Trastornos oculares	Visión borrosa*
Trastornos cardíacos	Infarto al miocardio*, insuficiencia cardíaca*
Trastornos vasculares	Hipertensión*, vasculitis*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Disnea*
Trastornos gastrointestinales	Perforación gastrointestinal*, sangrado gastrointestinal*, pancreatitis*, ulceración gastrointestinal*, duodenitis, gastritis, esofagitis, estomatitis*, inflamación gastrointestinal*, dolor abdominal, diarrea,

	náuseas, dispepsia, vómito, estreñimiento, flatulencia, eructos
Trastornos hepatobiliares	Insuficiencia hepática*, ictericia*, hepatitis*
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Necrólisis epidérmica tóxica*, síndrome de Stevens-Johnson*, eritema multiforme*, dermatitis bulosa*, dermatitis exfoliativa*, angioedema*, urticaria*, púrpura, reacciones mucocutáneas*, erupción cutánea*, prurito
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal*, deterioro de la función renal*, necrosis papilar renal*, síndrome nefrótico*, nefritis tubulointerstitial*, glomerulonefritis membranosa*, glomerulonefritis con lesión mínima*, glomerulonefritis*
Trastornos del embarazo, puerperio y periodo perinatal	muerte feta*, síndrome anafiláctico del embarazo*, aborto incompleto*, parto prematuro*, contracciones uterinas anormales*, retención de placenta o membranas*
Trastornos del sistema reproductor y la mama	Metrorragia, menorragia, hemorragia uterina*, hemorragia vaginal (incluye sangrado posmenopáusico), trastornos menstruales, dolor de las mamas, dismenorrea, cólicos uterinos, infertilidad femenina (disminución de la fertilidad femenina)
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Anomalías congénitas*
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración	Pirexia*, edema*, escalofríos*
Laboratorio	Aumento de la alanina aminotransferasa, disminución del hematocrito aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de proceso	Ruptura uterina* , perforación uterina*

\* Reacciones adversas identificadas post-comercialización.

## Estudios Clínicos

Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos controlados de hasta 24 meses de duración involucraron principalmente al sistema gastrointestinal. El dolor abdominal y la diarrea en general fueron transitorios y de intensidad leve a moderada y se presentaron tempranamente en el curso de la terapia y se prolongaron durante varios días. El dolor abdominal y la diarrea por lo general se resolvieron espontáneamente aun sin suspender el uso de diclofenaco/misoprostol.

En general, el perfil de eventos adversos del diclofenaco/misoprostol en pacientes mayores de 65 años de edad fue similar al de pacientes más jóvenes. Las únicas diferencias clínicamente relevantes fueron que los pacientes de 65 años de edad o más parecieron ser menos tolerantes a los efectos gastrointestinales del diclofenaco/misoprostol administrado tres veces al día.

## 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

**Ácido acetilsalicílico:** El diclofenaco es desplazado de sus sitios de enlace por el ácido acetilsalicílico, lo cual da como resultado una menor concentración plasmática, niveles plasmáticos pico y valores del ABC menores. Por esta razón, no se recomienda la administración concomitante de diclofenaco/misoprostol y ácido acetilsalicílico.

**Antiácidos:** Los antiácidos pueden retardar la absorción del diclofenaco. Se ha demostrado que los antiácidos que contienen magnesio exacerban la diarrea asociada con el misoprostol.

**Anticoagulantes:** Se ha demostrado que algunos AINEs interactúan con los anticoagulantes orales, aunque no se ha demostrado que el diclofenaco interactúe con anticoagulantes del tipo de la

warfarina. Por lo tanto, los pacientes que reciban terapia concomitante con diclofenaco/misoprostol deben monitorearse para asegurar que no se requiera un cambio en la dosificación del anticoagulante.

**Antihipertensivos incluidos diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y antagonistas de la angiotensina II (ARA II) y betabloqueadores:** Los AINEs pueden reducir la eficacia de los diuréticos y otros fármacos antihipertensivos, incluyendo inhibidores de la ECA, ARA II y betabloqueadores.

En pacientes que tienen deterioro de la función renal (p.ej. pacientes deshidratados o adultos mayores con función renal comprometida), la administración concomitante de un inhibidor de la ECA o un ARA II y/o diuréticos con un inhibidor de la ciclooxigenasa puede aumentar el deterioro de la función renal, incluida la posibilidad de insuficiencia renal aguda, la cual suele ser reversible. La aparición de estas interacciones debe de considerarse en pacientes que toman diclofenaco/misoprostol con un inhibidor de la ECA o un ARA II y/o diuréticos.

Por esta razón, la administración concomitante de estos fármacos debe hacerse con precaución, sobre todo en adultos mayores. Los pacientes deben hidratarse adecuadamente y será preciso valorar la necesidad de vigilar la función renal al comienzo del tratamiento concomitante y periódicamente en lo sucesivo.

**Corticosteroides:** Aumento del riesgo de ulceración o hemorragia gastrointestinal.

**Ciclosporina:** A causa de su efecto sobre las prostaglandinas renales, los AINEs como el diclofenaco podrían aumentar el riesgo de nefrotoxicidad con la ciclosporina.

Cuando se los coadministra con ciclosporina, hay un aumento de dos veces en la exposición sistémica al diclofenaco. Es prudente comenzar con la menor dosis de diclofenaco/misoprostol y monitorear de cerca los signos de toxicidad.

**Digoxina:** Se han reportado niveles elevados de digoxina en pacientes que reciben digoxina y diclofenaco. Los pacientes que reciben digoxina y diclofenaco/misoprostol deben someterse a vigilancia porque es posible la toxicidad de la digoxina.

**Agentes hipoglucemiantes:** El diclofenaco no altera el metabolismo de la glucosa en sujetos normales y los efectos de los agentes hipoglucemiantes orales no se alteraron por la administración concomitante del diclofenaco. Sin embargo, ha habido reportes de cambios en los efectos de los agentes hipoglucemiantes orales en presencia de AINEs. Por tanto, el diclofenaco/misoprostol debe ser administrado con precaución en pacientes que reciben insulina o agentes hipoglucemiantes orales.

**Litio:** El diclofenaco disminuye la depuración renal del litio y aumenta los niveles plasmáticos del litio. En consecuencia, el diclofenaco/misoprostol debe ser administrado con precaución en pacientes que reciben litio.

**Metotrexate:** Se recomienda tener precaución cuando se administra metotrexate al mismo tiempo con AINEs, incluido el diclofenaco/misoprostol, porque la administración de los AINEs puede dar lugar a elevación de los niveles plasmáticos del metotrexate especialmente en pacientes que reciben altas dosis de metotrexate.

**Tacrolimus:** Es posible que aumente el riesgo de nefrotoxicidad cuando se dan AINEs con tacrolimus.

**Inhibidores potentes del CYP2C9:** Se recomienda precaución al prescribir conjuntamente diclofenaco con inhibidores potentes del CYP2C9 (p. ej. sulfonpirazona y voriconazol), ya que esto podría resultar en un aumento considerable en las concentraciones plasmáticas pico y exposición al diclofenaco debido a la inhibición del metabolismo de este.

**Voriconazol:** El voriconazol aumenta la C<sub>max</sub> y el ABC del diclofenaco (50 mg dosis única) en 114% y 78%, respectivamente.

## 11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Los pacientes en tratamiento a largo plazo con AINEs deben de ser monitoreados por medio de biometría hemática completa y química sanguínea. Si se desarrollan datos clínicos consistentes con

insuficiencia hepática o renal, si existen datos generalizados como eosinofilia, exantema, etc., o si las pruebas de función hepática empeoran, se deberá de suspender el producto.

**Efectos sobre la coagulación:** El diclofenaco sódico impide la agregación plaquetaria pero no afecta el tiempo de sangrado, el tiempo de trombina, el fibrinógeno plasmático o los factores V y del VII al XII.

Se han llegado a reportar cambios significativos en el tiempo de protrombina y en el tiempo parcial de tromboplastina en voluntarios sanos. Los cambios promedio fueron de menos de un segundo en ambas instancias y es poco probable que resulten ser de significancia clínica. El diclofenaco sódico es un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas y como tal, interactúa con la función plaquetaria en cierto grado; por lo anterior, los pacientes que pudiesen verse afectados de manera adversa por lo anterior deben de ser estrechamente monitoreados. El misoprostol no ha demostrado exacerbar los efectos del diclofenaco sobre la actividad plaquetaria.

## **12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD**

El diclofenaco no aumentó significativamente la incidencia de tumores en ratas y no se observó ningún efecto potencial mutagénico en pruebas *in vitro* e *in vivo*. El diclofenaco no afectó la fertilidad en ratas, aunque si indujo toxicidad materna a dosis de 4 mg/kg. No se observaron efectos teratogénicos en estudios realizados con ratones, ratas o conejos. En algunos estudios si hubo toxicidad materna y embrionaria. Se ha mostrado que el diclofenaco cruza la barrera placentaria en los ratones y las ratas.

El misoprostol no afectó la ocurrencia o incidencia de tumores en ratón y rata y no mostró potencial mutagénico en ensayos *in vitro* e *in vivo*. No hubo evidencia de teratogenicidad en conejos a una dosificación de misoprostol de hasta 1000 mcg/kg ni tampoco en ratas a una dosificación de hasta 10000 mcg/kg, la cual fue la dosis más alta factible a probar debido a la toxicidad materna. A los conejos a los que se les dio 1000 mcg/kg tuvieron un incremento en la incidencia de muertes embrionarias. Las ratas que recibieron 1600 mcg/kg tuvieron una disminución de las implantaciones en comparación con el grupo de control, pero los valores permanecieron dentro del rango de control histórico para la cepa. Se observó pérdida fetal post-implantación en ratas a las que les administró 1000 mcg/kg.

Se realizó un estudio oral de teratología con conejos a los que se les administró concomitantemente diclofenaco y misoprostol en una proporción de 250:1. La dosificación tuvo un rango de hasta 10 mg/kg de diclofenaco con 40 mcg/kg de misoprostol. Se observó embriotoxicidad únicamente con la dosis alta; sin embargo, no hubo evidencia de fetotoxicidad o teratogenicidad con ninguna dosis.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con diclofenaco/misoprostol.

### **Fertilidad**

Con base en el mecanismo de acción, el uso de AINEs, incluido el diclofenaco / misoprostol, puede retrasar o evitar la ruptura de los folículos ováricos, lo que se ha asociado con infertilidad reversible en algunas mujeres. En mujeres con problemas para concebir o bajo investigación de infertilidad, se debe considerar suspender el uso de AINEs, incluido el diclofenaco / misoprostol.

## **13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Los efectos indeseables se pueden reducir al mínimo usando la mínima dosis efectiva durante el tiempo más corto necesario para el control de los síntomas.

El diclofenaco/misoprostol se recomienda en las siguientes dosis:

- **Osteoartritis, Artritis reumatoide**  
50 mg/0,2 mg—1 tableta dos o tres veces al día  
75 mg/0,2 mg—1 tableta dos veces al día
- **Espondilitis anquilosante**  
50 mg/0,2 mg—1 tableta dos, tres, o cuatro veces al día  
75 mg/0,2 mg—1 tableta dos veces al día



- **Trastornos musculoesqueléticos**  
50 mg/0,2 mg—1 tableta dos o tres veces al día  
75 mg/0,2 mg—1 tableta dos veces al día

Las tabletas de diclofenaco/misoprostol deben tomarse con alimentos y no deben masticarse, triturarse o disolverse.

#### **Adultos mayores**

No se recomienda ajuste de dosis en pacientes adultos mayores.

#### **Deterioro de las funciones cardíaca, renal y hepática**

Se requiere tener precaución con los pacientes que presentan afección renal, cardíaca o hepática, ya que el uso de AINEs, incluido el diclofenaco/misoprostol, puede dar lugar a compromiso de la función renal (ver secciones Contraindicaciones y Precauciones generales- Efectos renales).

#### **Niños**

No se ha establecido la seguridad y la eficacia del diclofenaco/misoprostol en niños menores de 18 años.

### **14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL**

La dosis tóxica de diclofenaco/misoprostol no se ha determinado. Sin embargo, se han descrito los signos de sobredosis de los componentes del producto. Los signos clínicos que pueden indicar una sobredosis de diclofenaco incluyen molestias gastrointestinales, confusión, somnolencia, o hipotonía general. Los signos clínicos que pueden indicar una sobredosis de misoprostol son sedación, temblor, convulsiones, disnea, dolor abdominal, diarrea, fiebre, palpitaciones, hipotensión, o bradicardia.

En caso de sobredosis aguda, se recomienda lavado gástrico. La diuresis inducida puede ser benéfica debido a que los metabolitos del diclofenaco y del misoprostol son excretados en la orina. El efecto de la diálisis en la eliminación del diclofenaco (enlace proteico del 99%) y del ácido misoprostólico (enlace proteico menor al 90%) permanece sin probar. El uso de carbón activado oral puede ayudar a reducir la absorción del diclofenaco/misoprostol.

### **15. PRESENTACIONES**

Caja con 30 tabletas de 50 mg/0,2 mg.  
Caja con 10 o 20 tabletas de 75 mg/0,2 mg.

### **16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO**

Consérvese a no más de 25 °C y en un lugar seco.

### **17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN**

Su venta requiere receta médica.  
No se deje al alcance de los niños.  
Literatura exclusiva para médicos.  
No se administre en el embarazo y lactancia, ni a menores de 18 años.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:  
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com  
o a la línea Pfizer 01800 401 2002.

### **18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO**

**Pfizer, S.A. de C.V.**  
Km. 63 Carretera México-Toluca  
Zona Industrial, C.P. 50140  
Toluca, México, México.

**19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO**

**Registro Número SSA:** 315M93 SSA IV.  
® Marca Registrada

**Clave de IPP:** 173300415J0017  
**Fecha de aprobación:** 11 de Abril de 2018

Para control Interno de Pfizer	
Elaboró:	Irma Daza
Fecha de elaboración:	06/ENE/2017
Médico que revisó y aprobó:	Georgina Chi
Fecha de Aprobación:	21/DIC/2016
Referencia:	CDS versión 16.0 (08/NOV/2016)
Motivo y descripción del cambio:	Actualización de CDS en los rubros Farmacocinética y farmacodinamia, Precauciones generales y Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia.

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

**Artrotec<sup>®</sup>**  
Diclofenaco sódico/Misoprostol  
Tableta  
**50 mg/0,2 mg y 75 mg/0,2 mg**

### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Artrotec<sup>®</sup>

### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Diclofenaco sódico / Misoprostol

### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

---

#### Tabletas

Cada tableta contiene:

<i>Diclofenaco sódico</i>	<i>50 mg</i>	<i>75 mg</i>
<i>Misoprostol</i>	<i>0,2 mg</i>	<i>0,2 mg</i>
Excipiente cbp	1 tableta	1 tableta

---

### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

El diclofenaco/misoprostol está indicado en el tratamiento agudo y crónico de los signos y síntomas de:

- Artritis reumatoide
- Osteoartritis
- Espondilitis anquilosante
- Trastornos musculoesqueléticos agudos

El componente diclofenaco es efectivo en el tratamiento de los signos y síntomas de afecciones artríticas. El componente misoprostol está indicado en la profilaxis de la ulceración gástrica y duodenal inducida por antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

### 5. CONTRAINDICACIONES

El diclofenaco/misoprostol está contraindicado en:

- Pacientes con hemorragia gastrointestinal activa.
- Mujeres embarazadas o en quienes no se ha descartado un embarazo (ver secciones Restricciones de uso durante el embarazo y lactancia y Reacciones secundarias y adversas).
- Pacientes con hipersensibilidad conocida al diclofenaco sódico, misoprostol, o a cualquiera de los excipientes. Existe potencial de sensibilidad cruzada con ácido acetilsalicílico y otros AINEs. No se deberá dar diclofenaco/misoprostol a pacientes en quienes el ácido acetilsalicílico y otros AINEs inducen los síntomas de asma, pólipos nasales, angioedema o urticaria.
- Tratamiento del dolor peri-operatorio en el contexto de cirugía de derivación coronaria con injerto (CABG).

- Pacientes con insuficiencia renal y hepática severa.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca severa.

## 6. PRECAUCIONES GENERALES

Debe evitarse el uso concomitante de diclofenaco/misoprostol con otro AINE sistémico no del tipo del ácido acetilsalicílico, incluidos los inhibidores de la COX-2. El uso concomitante de un AINE sistémico y otro AINE sistémico puede aumentar la frecuencia de úlceras gastrointestinales y hemorragia.

### **Efectos cardiovasculares**

Los AINEs pueden causar un aumento del riesgo de eventos tromboticos cardiovasculares (CV) graves, infarto del miocardio y accidente cerebrovascular que pueden ser mortales. Este riesgo puede elevarse con la duración del uso. El aumento relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos con o sin enfermedad CV conocida o con factores de riesgo CV. Sin embargo, los pacientes que tienen enfermedad cardiovascular conocida o factores de riesgo CV pueden correr un riesgo mayor en términos de incidencia absoluta, debido a su tasa de referencia incrementada. A fin de reducir al mínimo el riesgo potencial de un evento adverso cardiovascular en pacientes tratados con diclofenaco/misoprostol, se usará la dosis efectiva más baja durante el tiempo más corto posible. Los médicos y pacientes deben permanecer atentos al desarrollo de dichos eventos, aun en ausencia de síntomas cardiovasculares previos. Los pacientes deben recibir información sobre los signos y síntomas de toxicidad cardiovascular grave y las medidas que deben tomar en caso de que se presenten (ver sección Contraindicaciones).

### **Hipertensión**

Como con todos los AINEs, el diclofenaco/misoprostol puede conducir al inicio de hipertensión o agravación de hipertensión preexistente, cualquiera de las cuales puede contribuir a una mayor incidencia de eventos cardiovasculares. Los AINEs, incluido el diclofenaco/misoprostol, deben usarse con precaución en pacientes con hipertensión. La presión sanguínea debe monitorearse de cerca durante el inicio del tratamiento con diclofenaco/misoprostol y durante todo el curso terapéutico.

### **Retención de líquidos y edema**

Como con otros fármacos que inhiben la síntesis de las prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos y edema en algunos pacientes que toman AINEs, incluido el diclofenaco/misoprostol. En consecuencia, el diclofenaco/misoprostol deberá ser usado con precaución en pacientes que tienen comprometida la función cardíaca y padecen otras afecciones que predisponen o que son empeoradas por la retención de líquidos. Los pacientes que tienen una insuficiencia cardíaca congestiva o hipertensión preexistentes deben vigilarse estrechamente.

### **Efectos gastrointestinales (GI)**

Los AINEs, incluido el diclofenaco/misoprostol, pueden ocasionar eventos adversos gastrointestinales (GI) graves que incluyen inflamación, hemorragia, ulceración y perforación del estómago, intestino delgado o intestino grueso, que pueden tener desenlace mortal. Cuando sobreviene hemorragia o ulceración GI en pacientes que reciben diclofenaco/misoprostol, debe suspenderse el tratamiento. Los pacientes con mayor riesgo de presentar estos tipos de complicaciones GI con los AINEs son los ancianos, personas con enfermedad cardiovascular, pacientes que usan en forma concomitante aspirina, corticoesteroides, inhibidores selectivos de la recaptación de setorona, pacientes que ingieren alcohol o pacientes con enfermedad gastrointestinal previa o activa tipo úlceras, hemorragia GI o procesos inflamatorios. Por lo tanto, el diclofenaco/misoprostol deberá ser usado con precaución en estos pacientes (ver sección Contraindicaciones).

### **Efectos renales**

En casos raros, los AINEs, incluyendo el diclofenaco/misoprostol, pueden causar nefritis intersticial, glomerulitis, necrosis papilar y síndrome nefrótico. Los AINEs inhiben la síntesis de prostaglandinas renales las cuales desempeñan un papel de soporte en el mantenimiento de la perfusión renal en pacientes cuyo flujo sanguíneo renal y volumen sanguíneo están disminuidos. En estos pacientes, la administración de un AINE puede desencadenar descompensación renal manifiesta, que suele ir seguida de recuperación hasta el estado previo al tratamiento cuando se suspende la terapia con AINEs. Los pacientes que corren un riesgo más alto de sufrir una reacción de este tipo son los que tienen insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, enfermedad renal

manifiesta y los ancianos. Dichos pacientes deben someterse a estrecha vigilancia mientras reciben terapia con AINEs.

En pacientes con afección renal, cardíaca o hepática, es preciso tener precaución ya que el uso de AINEs, incluido el diclofenaco/misoprostol, puede dar lugar a un deterioro mayor de la función renal. Hay que tener precaución cuando se inicia el tratamiento con diclofenaco/misoprostol en pacientes con deshidratación severa. También se recomienda tener precaución en los pacientes que tienen enfermedad renal (ver sección Contraindicaciones). La dosis debe mantenerse lo más baja posible y vigilar la función renal.

Los metabolitos del diclofenaco se eliminan principalmente por los riñones (ver sección Propiedades farmacocinéticas). No se ha estudiado el grado hasta el cual se podrían acumular los metabolitos en los pacientes con insuficiencia renal. Igual que sucede con otros AINEs, cuyos metabolitos se excretan por el riñón, los pacientes que tienen un deterioro significativo de la función renal deben someterse a una vigilancia más estrecha.

### **Reacciones cutáneas**

Hay informes de casos muy raros de reacciones cutáneas graves, algunas mortales, que incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con el uso de AINEs, incluido el diclofenaco/misoprostol. Los pacientes parecen correr el riesgo más alto de sufrir estos eventos al comienzo del curso de la terapia, ya que el comienzo del evento en la mayoría de casos tiene lugar dentro del primer mes de tratamiento. Deberá suspenderse el diclofenaco/misoprostol ante el primer indicio de una erupción cutánea, lesiones mucosas, o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Con el uso de los AINEs, incluido el diclofenaco/misoprostol, se ha informado de reacciones alérgicas, incluida la anafilaxia y también se han presentado sin exposición previa al AINE.

### **Efectos hepáticos**

En estudios clínicos de 4 a 12 semanas de duración, se observaron elevaciones clínicamente significativas (> 3 veces el límite superior normal) de la TGP (ALT) y/o la TGO (AST), en 1,6% o menos de los pacientes que recibieron diclofenaco/ misoprostol o diclofenaco/placebo. En un amplio estudio donde los pacientes recibieron diclofenaco durante un promedio de 18 meses, fueron observadas elevaciones de ALT/AST en 3,1% de los pacientes. Las elevaciones de ALT/AST usualmente ocurren en los primeros 1 a 6 meses. En los estudios clínicos, se ha observado hepatitis en pacientes que recibieron diclofenaco y en la experiencia post-comercialización, se han reportado otras reacciones hepáticas, incluyendo ictericia e insuficiencia hepática. Durante la terapia con diclofenaco/misoprostol, se deberá monitorear periódicamente la función hepática. Si el diclofenaco/misoprostol se usa cuando hay un deterioro de la función hepática, es indispensable una vigilancia estrecha. El tratamiento de diclofenaco se deberá interrumpir si persisten o empeoran los resultados anormales de las pruebas hepáticas, si los signos y síntomas clínicos son compatibles con el desarrollo de enfermedad hepática o si ocurren manifestaciones sistémicas, (ver sección Contraindicaciones).

### **Efectos hematológicos**

Los AINEs, incluido el diclofenaco, aumentan el tiempo de agregación plaquetaria. El misoprostol no exacerba los efectos del diclofenaco sobre la actividad de las plaquetas.

### **Uso con anticoagulantes orales**

El uso concomitante de AINEs, entre ellos el diclofenaco/misoprostol, con anticoagulantes orales aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal y no gastrointestinal y se deben suministrar con precaución. Los anticoagulantes orales incluyen los anticoagulantes de tipo warfarina/cumarina y nuevos anticoagulantes orales (por ej., apixaban, dabigatran, rivaroxaban). Se debe monitorear la anticoagulación/INR en pacientes que toman anticoagulantes de tipo warfarina/cumarina (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

### **Generales**

Al reducir la inflamación, el diclofenaco puede disminuir la utilidad de signos diagnósticos, como la fiebre, que permiten detectar las infecciones.

### **Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria**

No se ha evaluado de forma sistemática el efecto del diclofenaco/misoprostol sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria.

## **7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

### **Embarazo**

El diclofenaco/misoprostol está contraindicado en mujeres embarazadas debido a que el misoprostol induce contracciones uterinas y se asocia con aborto, parto prematuro y muerte fetal. El uso de misoprostol ha sido asociado con defectos congénitos (ver secciones Contraindicaciones y Reacciones secundarias y adversas). El diclofenaco puede ocasionar el cierre prematuro del conducto arterioso.

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría afectar de forma adversa el embarazo. Los datos de los estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de aborto espontáneo después del uso de los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas en las primeras etapas del embarazo. En animales, se ha observado que la administración de los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas resulta en un aumento de pérdida pre y post implantación.

Las mujeres con posibilidades de concebir no deben comenzar a usar diclofenaco/misoprostol hasta que se haya descartado el embarazo y deben recibir asesoría completa sobre la importancia de una anticoncepción adecuada mientras se encuentran bajo tratamiento. Si se sospecha embarazo, se deberá suspender el uso del producto.

Si se usan durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, los AINEs pueden causar disfunción renal fetal que puede resultar en la reducción del volumen de líquido amniótico u oligohidramnios en casos graves. Tales efectos pueden ocurrir poco después del inicio del tratamiento y son usualmente reversibles. Las mujeres embarazadas en tratamiento con AINEs deben ser monitoreadas de cerca para revisar el volumen del líquido amniótico.

### **Lactancia**

El misoprostol es rápidamente metabolizado en la madre en misoprostol ácido, el cual es biológicamente activo y se excreta en la leche materna. El diclofenaco/misoprostol no deberá administrarse a madres que estén amamantando en virtud de que la excreción de misoprostol ácido podría ocasionar efectos indeseables tales como diarrea en los recién nacidos que se encuentran lactando

## **8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

Las reacciones adversas reportadas en estudios clínicos y experiencias post-comercialización incluyen:

<b>Tabla de Reacciones Adversas</b>	
<b>Clasificación por Órganos y Sistemas</b>	<b>Reacciones Adversas</b>
Infecciones e infestaciones	Infección vaginal
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Anemia hemolítica*, agranulocitosis*, trombocitopenia*, inhibición de la agregación plaquetaria*
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones anafilácticas*
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Retención de líquidos*
Trastornos psiquiátricos	Insomnio, pesadillas*, cambios del estado de ánimo*
Trastornos del sistema nervioso	Accidente cerebrovascular*, meningitis aséptica*, cefalea, mareo
Trastornos oculares	Visión borrosa*
Trastornos cardíacos	Infarto al miocardio*, insuficiencia cardíaca*
Trastornos vasculares	Hipertensión*, vasculitis*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Disnea*

Trastornos gastrointestinales	Perforación gastrointestinal*, sangrado gastrointestinal*, pancreatitis*, ulceración gastrointestinal*, duodenitis, gastritis, esofagitis, estomatitis*, inflamación gastrointestinal*, dolor abdominal, diarrea, náuseas, dispepsia, vómito, estreñimiento, flatulencia, eructos
Trastornos hepatobiliares	Insuficiencia hepática*, ictericia*, hepatitis*
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Necrólisis epidérmica tóxica*, síndrome de Stevens-Johnson*, eritema multiforme*, dermatitis bulosa*, dermatitis exfoliativa*, angioedema*, urticaria*, púrpura, reacciones mucocutáneas*, erupción cutánea*, prurito
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal*, deterioro de la función renal*, necrosis papilar renal*, síndrome nefrótico*, nefritis tubulointerstitial*, glomerulonefritis membranosa*, glomerulonefritis con lesión mínima*, glomerulonefritis*
Trastornos del embarazo, puerperio y periodo perinatal	muerte feta*, síndrome anafiláctico del embarazo*, aborto incompleto*, parto prematuro*, contracciones uterinas anormales*, retención de placenta o membranas*
Trastornos del sistema reproductor y la mama	Metrorragia, menorragia, hemorragia uterina*, hemorragia vaginal (incluye sangrado posmenopáusico), trastornos menstruales, dolor de las mamas, dismenorrea, cólicos uterinos, infertilidad femenina (disminución de la fertilidad femenina)
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Anomalías congénitas*
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración	Pirexia*, edema*, escalofríos*
Laboratorio	Aumento de la alanina aminotransferasa, disminución del hematocrito aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de proceso	Ruptura uterina* , perforación uterina*

\* Reacciones adversas identificadas post-comercialización.

## Estudios Clínicos

Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos controlados de hasta 24 meses de duración involucraron principalmente al sistema gastrointestinal. El dolor abdominal y la diarrea en general fueron transitorios y de intensidad leve a moderada y se presentaron tempranamente en el curso de la terapia y se prolongaron durante varios días. El dolor abdominal y la diarrea por lo general se resolvieron espontáneamente aun sin suspender el uso de diclofenaco/misoprostol.

En general, el perfil de eventos adversos del diclofenaco/misoprostol en pacientes mayores de 65 años de edad fue similar al de pacientes más jóvenes. Las únicas diferencias clínicamente relevantes fueron que los pacientes de 65 años de edad o más parecieron ser menos tolerantes a los efectos gastrointestinales del diclofenaco/misoprostol administrado tres veces al día.

## 9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

**Ácido acetilsalicílico:** El diclofenaco es desplazado de sus sitios de enlace por el ácido acetilsalicílico, lo cual da como resultado una menor concentración plasmática, niveles plasmáticos pico y valores del ABC menores. Por esta razón, no se recomienda la administración concomitante de diclofenaco/misoprostol y ácido acetilsalicílico.

**Antiácidos:** Los antiácidos pueden retardar la absorción del diclofenaco. Se ha demostrado que los antiácidos que contienen magnesio exacerban la diarrea asociada con el misoprostol.

**Anticoagulantes:** Se ha demostrado que algunos AINEs interactúan con los anticoagulantes orales, aunque no se ha demostrado que el diclofenaco interactúe con anticoagulantes del tipo de la warfarina. Por lo tanto, los pacientes que reciban terapia concomitante con diclofenaco/misoprostol deben monitorearse para asegurar que no se requiera un cambio en la dosificación del anticoagulante.

**Antihipertensivos incluidos diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y antagonistas de la angiotensina II (ARA II) y betabloqueadores:** Los AINEs pueden reducir la eficacia de los diuréticos y otros fármacos antihipertensivos, incluyendo inhibidores de la ECA, ARA II y betabloqueadores.

En pacientes que tienen deterioro de la función renal (p.ej. pacientes deshidratados o adultos mayores con función renal comprometida), la administración concomitante de un inhibidor de la ECA o un ARA II y/o diuréticos con un inhibidor de la ciclooxigenasa puede aumentar el deterioro de la función renal, incluida la posibilidad de insuficiencia renal aguda, la cual suele ser reversible. La aparición de estas interacciones debe de considerarse en pacientes que toman diclofenaco/misoprostol con un inhibidor de la ECA o un ARA II y/o diuréticos.

Por esta razón, la administración concomitante de estos fármacos debe hacerse con precaución, sobre todo en adultos mayores. Los pacientes deben hidratarse adecuadamente y será preciso valorar la necesidad de vigilar la función renal al comienzo del tratamiento concomitante y periódicamente en lo sucesivo.

**Corticosteroides:** Aumento del riesgo de ulceración o hemorragia gastrointestinal.

**Ciclosporina:** A causa de su efecto sobre las prostaglandinas renales, los AINEs como el diclofenaco podrían aumentar el riesgo de nefrotoxicidad con la ciclosporina.

Cuando se los coadministra con ciclosporina, hay un aumento de dos veces en la exposición sistémica al diclofenaco. Es prudente comenzar con la menor dosis de diclofenaco/misoprostol y monitorear de cerca los signos de toxicidad.

**Digoxina:** Se han reportado niveles elevados de digoxina en pacientes que reciben digoxina y diclofenaco. Los pacientes que reciben digoxina y diclofenaco/misoprostol deben someterse a vigilancia porque es posible la toxicidad de la digoxina.

**Agentes hipoglucemiantes:** El diclofenaco no altera el metabolismo de la glucosa en sujetos normales y los efectos de los agentes hipoglucemiantes orales no se alteraron por la administración concomitante del diclofenaco. Sin embargo, ha habido reportes de cambios en los efectos de los agentes hipoglucemiantes orales en presencia de AINEs. Por tanto, el diclofenaco/misoprostol debe ser administrado con precaución en pacientes que reciben insulina o agentes hipoglucemiantes orales.

**Litio:** El diclofenaco disminuye la depuración renal del litio y aumenta los niveles plasmáticos del litio. En consecuencia, el diclofenaco/misoprostol debe ser administrado con precaución en pacientes que reciben litio.

**Metotrexate:** Se recomienda tener precaución cuando se administra metotrexate al mismo tiempo con AINEs, incluido el diclofenaco/misoprostol, porque la administración de los AINEs puede dar lugar a elevación de los niveles plasmáticos del metotrexate especialmente en pacientes que reciben altas dosis de metotrexate.

**Tacrolimus:** Es posible que aumente el riesgo de nefrotoxicidad cuando se dan AINEs con tacrolimus.

**Inhibidores potentes del CYP2C9:** Se recomienda precaución al prescribir conjuntamente diclofenaco con inhibidores potentes del CYP2C9 (p. ej. sulfpirazona y voriconazol), ya que esto podría resultar en un aumento considerable en las concentraciones plasmáticas pico y exposición al diclofenaco debido a la inhibición del metabolismo de este.

**Voriconazol:** El voriconazol aumenta la Cmax y el ABC del diclofenaco (50 mg dosis única) en 114% y 78%, respectivamente.



## 10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

El diclofenaco no aumentó significativamente la incidencia de tumores en ratas y no se observó ningún efecto potencial mutagénico en pruebas *in vitro* e *in vivo*. El diclofenaco no afectó la fertilidad en ratas, aunque si indujo toxicidad materna a dosis de 4 mg/kg. No se observaron efectos teratogénicos en estudios realizados con ratones, ratas o conejos. En algunos estudios si hubo toxicidad materna y embrionaria. Se ha mostrado que el diclofenaco cruza la barrera placentaria en los ratones y las ratas.

El misoprostol no afectó la ocurrencia o incidencia de tumores en ratón y rata y no mostró potencial mutagénico en ensayos *in vitro* e *in vivo*. No hubo evidencia de teratogenicidad en conejos a una dosificación de misoprostol de hasta 1000 mcg/kg ni tampoco en ratas a una dosificación de hasta 10000 mcg/kg, la cual fue la dosis más alta factible a probar debido a la toxicidad materna. A los conejos a los que se les dio 1000 mcg/kg tuvieron un incremento en la incidencia de muertes embrionarias. Las ratas que recibieron 1600 mcg/kg tuvieron una disminución de las implantaciones en comparación con el grupo de control, pero los valores permanecieron dentro del rango de control histórico para la cepa. Se observó pérdida fetal post-implantación en ratas a las que les administró 1000 mcg/kg.

Se realizó un estudio oral de teratología con conejos a los que se les administró concomitantemente diclofenaco y misoprostol en una proporción de 250:1. La dosificación tuvo un rango de hasta 10 mg/kg de diclofenaco con 40 mcg/kg de misoprostol. Se observó embriotoxicidad únicamente con la dosis alta; sin embargo, no hubo evidencia de fetotoxicidad o teratogenicidad con ninguna dosis.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con diclofenaco/misoprostol.

### **Fertilidad**

Con base en el mecanismo de acción, el uso de AINEs, incluido el diclofenaco / misoprostol, puede retrasar o evitar la ruptura de los folículos ováricos, lo que se ha asociado con infertilidad reversible en algunas mujeres. En mujeres con problemas para concebir o bajo investigación de infertilidad, se debe considerar suspender el uso de AINEs, incluido el diclofenaco / misoprostol.

## 11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Los efectos indeseables se pueden reducir al mínimo usando la mínima dosis efectiva durante el tiempo más corto necesario para el control de los síntomas.

El diclofenaco/misoprostol se recomienda en las siguientes dosis:

- **Osteoartritis, Artritis reumatoide**  
50 mg/0,2 mg—1 tableta dos o tres veces al día  
75 mg/0,2 mg—1 tableta dos veces al día
- **Espondilitis anquilosante**  
50 mg/0,2 mg—1 tableta dos, tres, o cuatro veces al día  
75 mg/0,2 mg—1 tableta dos veces al día
- **Trastornos musculoesqueléticos**  
50 mg/0,2 mg—1 tableta dos o tres veces al día  
75 mg/0,2 mg—1 tableta dos veces al día

Las tabletas de diclofenaco/misoprostol deben tomarse con alimentos y no deben masticarse, triturarse o disolverse.

### **Adultos mayores**

No se recomienda ajuste de dosis en pacientes adultos mayores.

### **Deterioro de las funciones cardíaca, renal y hepática**

Se requiere tener precaución con los pacientes que presentan afección renal, cardíaca o hepática, ya que el uso de AINEs, incluido el diclofenaco/misoprostol, puede dar lugar a compromiso de la función renal (ver secciones Contraindicaciones y Precauciones generales- Efectos renales).

### **Niños**

No se ha establecido la seguridad y la eficacia del diclofenaco/misoprostol en niños menores de 18 años.

## **12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL**

La dosis tóxica de diclofenaco/misoprostol no se ha determinado. Sin embargo, se han descrito los signos de sobredosis de los componentes del producto. Los signos clínicos que pueden indicar una sobredosis de diclofenaco incluyen molestias gastrointestinales, confusión, somnolencia, o hipotonía general. Los signos clínicos que pueden indicar una sobredosis de misoprostol son sedación, temblor, convulsiones, disnea, dolor abdominal, diarrea, fiebre, palpitaciones, hipotensión, o bradicardia.

En caso de sobredosis aguda, se recomienda lavado gástrico. La diuresis inducida puede ser benéfica debido a que los metabolitos del diclofenaco y del misoprostol son excretados en la orina. El efecto de la diálisis en la eliminación del diclofenaco (enlace proteico del 99%) y del ácido misoprostólico (enlace proteico menor al 90%) permanece sin probar. El uso de carbón activado oral puede ayudar a reducir la absorción del diclofenaco/misoprostol.

## **13. PRESENTACIONES**

Caja con 30 tabletas de 50 mg/0,2 mg.  
Caja con 10 o 20 tabletas de 75 mg/0,2 mg.

## **14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN**

Su venta requiere receta médica.  
No se deje al alcance de los niños.  
Literatura exclusiva para médicos.  
No se administre en el embarazo y lactancia, ni a menores de 18 años.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:  
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com  
o a la línea Pfizer 01800 401 2002.

## **15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO**

**Pfizer, S.A. de C.V.**  
Km. 63 Carretera México-Toluca  
Zona Industrial, C.P. 50140  
Toluca, México, México.

**16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO**

**Registro Número SSA:** 315M93 SSA IV.  
® Marca Registrada

**Clave de IPP:** 173300415J0017  
**Fecha de aprobación:** 11 de abril de 2018

<b>Para control Interno de Pfizer</b>	
Elaboró:	Irma Daza
Fecha de elaboración:	06/ENE/2017
Médico que revisó y aprobó:	Georgina Chi
Fecha de Aprobación:	21/DIC/2016
Referencia:	CDS versión 16.0 (08/NOV/2016)
Motivo y descripción del cambio:	Actualización de CDS en los rubros Farmacocinética y farmacodinamia, Precauciones generales y Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia.