

GZR/JRS/CMC/CLS/mms

62r *[Handwritten signature]*

Santiago, 08 de Octubre de 2013

## NOTA INFORMATIVA DE SEGURIDAD SOBRE DICLOFENACO

### **Diclofenaco de uso sistémico presenta un mayor potencial de efectos adversos cardiovasculares que otros AINEs y similar al de los inhibidores de la COX-2**

Diclofenaco es un medicamento ampliamente usado para aliviar el dolor y la inflamación, especialmente en condiciones dolorosas tales como artritis<sup>1</sup>. Perteneció al grupo de los antiinflamatorios no esteroidales (AINEs), está autorizado en nuestro país desde 1976 como comprimidos con recubrimiento entérico de 25 mg y, actualmente, existen registradas las formas farmacéuticas de comprimidos recubiertos de 25, 50 y 100 mg, cápsulas o comprimidos de liberación prolongada de 50, 70, 100, 140 y 150 mg, comprimidos dispersables de 46,5 mg, sachets de 50 mg, solución inyectable de 75 mg/ 3 mL, supositorios de 12,5 mg y 50 mg, suspensión oral de 9 mg/ 5 mL y gotas orales de 15 mg/ mL y de 46,5 mg/ mL, todas para uso sistémico, además de crema, parche, gel y aerosol para uso tópico y gotas oftálmicas<sup>2</sup>.

En años recientes, la seguridad de los AINEs ha sido estrechamente monitorizada a nivel internacional<sup>1,3</sup>; distintas revisiones realizadas por instancias regulatorias europeas han confirmado que los AINEs, como clase, están asociados con un pequeño aumento de eventos tromboembólicos vasculares, los que han resultado en ataques cardíacos o cerebrovasculares, particularmente si se usan dosis elevadas durante períodos de tiempo prolongado<sup>1</sup>. Por otra parte, la Agencia de medicamentos y alimentos de Estados Unidos, Food and Drug Administration (FDA), ya desde hace tiempo incluye advertencias sobre riesgo cardiovascular, en forma destacada, en los folletos de información médica de los productos que contienen diclofenaco sistémico y otros AINEs<sup>4,5</sup>.

El 23 de octubre de 2012, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó una nota informativa de seguridad sobre los AINEs tradicionales, a partir de datos procedentes de diversos metanálisis, estudios observacionales y de un proyecto de investigación independiente, que concluía que naproxeno sería el AINE tradicional con menor riesgo de problemas cardiovasculares de tipo aterotrombótico, ibuprofeno se asociaría a un ligero incremento de riesgo cardiovascular cuando se compara con naproxeno, y diclofenaco presentaría un mayor riesgo cardiovascular respecto a otros AINEs tradicionales y similar al observado para la familia de los inhibidores de la COX-2<sup>6</sup>. La información parece indicar que el riesgo cardiovascular se incrementa con dosis superiores a 100 mg/día y, por otra parte, se debe tener en cuenta que, aunque el perfil de riesgo cardiovascular pudiera ser desfavorable para diclofenaco con respecto a naproxeno o ibuprofeno, el incremento del riesgo observado es moderado<sup>6</sup>.

Más recientemente, el 17 de Junio de 2013, esa misma agencia publicó una nueva nota informativa, en la que indica que, tras la revisión de los últimos estudios publicados, el balance beneficio-riesgo de los AINEs tradicionales se mantiene favorable, no obstante, señala que no se debe utilizar diclofenaco en pacientes con alguna patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (grados II-IV de la NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular, y se debe usar con especial precaución en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, revisando periódicamente la necesidad del tratamiento y sus beneficios obtenidos; además, cualquier AINE se debe usar siempre a la dosis más baja y durante el menor tiempo posible, teniendo en cuenta los factores de riesgo cardiovascular y gastrointestinal de cada paciente<sup>7</sup>.

Otras Agencias de medicamentos también se han referido al tema de manera reciente. El 24 de junio de 2013 el boletín inglés Drug Safety Update informaba las nuevas contraindicaciones y advertencias del Diclofenaco sistémico, resultantes de la revisión europea de la seguridad cardiovascular<sup>8</sup>. Por su parte, la Agencia francesa ANSM emitió el 21 de Agosto una carta a los profesionales de la salud con las nuevas advertencias y contraindicaciones, además de un recordatorio con las reglas de buen uso de los AINEs<sup>9,10</sup>.

En Chile, por resolución N° 4.687 de 9 de junio de 2005, se modificaron los registros sanitarios de los productos farmacéuticos que contienen AINEs, incluyendo información sobre el riesgo de eventos cardiovasculares en los folletos médico y paciente, señalando que debe evaluarse cuidadosamente la condición del paciente antes de prescribir estos medicamentos<sup>11</sup>. En el país se encuentran registrados 171 productos farmacéuticos que contienen diclofenaco de uso sistémico; el Centro Nacional de Farmacovigilancia ha recibido, desde sus inicios, en 1995, 252 notificaciones de efectos adversos que involucran a diclofenaco como sospechoso, de los cuales 5 casos corresponden a compromiso cardiovascular, siendo todos ellos considerados graves; sin embargo, 2 de estos casos finalmente se consideraron no relacionados con el medicamento<sup>12</sup>.

El Instituto de Salud Pública, considerando la importancia de la nueva información de seguridad disponible, ha estimado importante darla a conocer y al mismo tiempo hace las siguientes recomendaciones:

#### Para el paciente:

- Diclofenaco es un medicamento que tiene más beneficios que riesgos, pero los datos actualmente disponibles indican que incrementa levemente el riesgo de tromboembolismo arterial en pacientes que lo toman regularmente (pudiendo provocar, por ejemplo, infarto cardiaco), especialmente si es en altas dosis (sobre 150 mg al día) y por períodos prolongados.
- Los riesgos por uso de diclofenaco aumentan en pacientes con afecciones cardiovasculares, por lo que personas que han tenido ataque al corazón, falla cardiaca, bloqueo de arterias cardiacas o cerebrales, cirugías cardiacas previas o problemas circulatorios en las piernas, no debieran usarlo.
- Existen factores de riesgo que implican una mayor probabilidad de experimentar enfermedades cardiacas; por lo tanto, quienes sufran de presión alta, colesterol elevado, diabetes, o fumen, deberían usar diclofenaco sólo si su médico ha determinado, luego de evaluar los antecedentes clínicos, que pueden usar este medicamento.
- Si ya usa el medicamento por indicación médica, si está en tratamiento prolongado con este medicamento, pregunte a su médico si puede continuar utilizándolo. No debe dejar de usarlo sin consultar al médico.

#### Para los profesionales de la salud

- Los efectos cardiacos y circulatorios de diclofenaco de administración sistémica (cápsulas, comprimidos, supositorios, jarabes, gotas orales, o inyecciones) son similares a los de los inhibidores selectivos de la COX-2, especialmente cuando se utiliza en dosis altas (más de 150 mg diarios) y a largo plazo. Por lo tanto, como principio general, las medidas destinadas a minimizar los riesgos de eventos tromboembólicos arteriales con inhibidores selectivos de la COX-2, también deben ser aplicados a diclofenaco.
- Diclofenaco sistémico está contraindicado en pacientes con problemas cardiovasculares o enfermedad cardiovascular o circulatoria subyacente, tales como:
  - Enfermedad isquémica cardiaca
  - Enfermedad periférica arterial
  - Enfermedad cerebrovascular
  - Daño cardiaco congestivo (grados II-IV de la NYHA)

- Los pacientes con estas condiciones, que estén usando diclofenaco, deben ser cambiados a un tratamiento alternativo en la siguiente consulta médica.
- Los pacientes con factores de riesgo significativos de eventos cardiovasculares (ej. Hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores) solamente debieran ser tratados con diclofenaco tras una cuidadosa evaluación.
  - En el caso de Diclofenaco, así como también con cualquier otro AINE, se recomienda siempre el uso de la dosis más baja que resulte efectiva y por un período de tiempo lo más corto posible; se debe tener en cuenta que el riesgo cardiovascular de cualquier AINE depende de los factores de riesgo y de las condiciones cardiacas o circulatorias previas de cada paciente.
  - En caso de optar por el uso prolongado de diclofenaco, se recomienda evaluar periódicamente a los pacientes, para decidir sobre la necesidad de continuar el tratamiento.
  - La combinación de dos AINEs se considera inadecuada. Todos los AINEs están contraindicados a partir del sexto mes de embarazo.

Se recuerda a todos los profesionales de la salud que deben notificar todas las sospechas de reacciones adversas asociadas a diclofenaco, o a cualquier otro medicamento, al Subdepartamento Farmacovigilancia de la Agencia Nacional de Medicamentos –ANAMED– del Instituto de Salud Pública de Chile.



#### Referencias:

- 1.- EMA. PRAC recommends the same cardiovascular precautions for diclofenac as for selective COX-2 inhibitors. (14-06-2013). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/06/news\\_detail\\_001816.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001816.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1).
- 2.- ISP. Base de datos de Registros Sanitarios GICONA. (Consultado el 04/10/2013).
- 3.- EMA. New safety advice for diclofenac – CMDh endorses PRAC recommendation. (28-06-2013). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/06/news\\_detail\\_001830.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001830.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)
- 4.- FDA. Folleto de producto Voltaren. (Consultado el 04-10-2013). Disponible en [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/019201s039s040lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/019201s039s040lbl.pdf)
- 5.- FDA. Folleto de producto Cataflam. (Consultado el 04-10-2013). Disponible en [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/020142s021s022lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020142s021s022lbl.pdf)
- 6.- AEMPS. Nota informativa "Seguridad cardiovascular de los AINE tradicionales: conclusiones de la revisión de los últimos estudios publicados". (22-10-2012). Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH\\_FV\\_15-2012.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_FV_15-2012.htm)
- 7.- AEMPS. Nota informativa " Diclofenaco y riesgo cardiovascular: restricciones de uso". (17-06-2013). Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH\\_FV\\_16-2013-diclofenaco.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_16-2013-diclofenaco.htm)
- 8.- MHRA. Diclofenac: new contraindications and warnings after a Europe-wide review of cardiovascular safety (Junio 2013). Drug Safety Update, Volume 6, Issue 11 June 2013, Reino Unido. Disponible en <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON286975>
- 9.- ANSM. Diclofénac par voie systémique – nouvelles contre-indications et mises en garde après une revue européenne de son profil de sécurité cardiovasculaire - Lettre aux professionnels de santé. (21/08/2013). Disponible en: [http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Diclofenac-par-voie-orale-ou-injectable-Nouvelles-restrictions-d-utilisation-liees-a-une-augmentation-du-risque-de-thrombose-arterielle-Point-d-Information/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Diclofenac-par-voie-orale-ou-injectable-Nouvelles-restrictions-d-utilisation-liees-a-une-augmentation-du-risque-de-thrombose-arterielle-Point-d-Information/(language)/fre-FR)
- 10.- ANSM. Rappel des règles de bon usage des AINS. (21/08/2013). Disponible en mismo link anterior.
- 11.- ISP Resolución exenta N° 4687 de 09.06.2005. Modifica el registro sanitario de los productos farmacéuticos que contienen antiinflamatorios no esteroideos(AINE). Disponible en: <http://www.ispch.cl/resolucion/medicamentos/modifica-el-registro-sanitario-de-los-productos-farmacuticos-antiinflamator>
- 12.- ISP. Base de datos de Notificaciones de sospechas de reacciones adversas. (Consultado el 07/10/2013).