

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Voltaren 50 mg comprimidos gastrorresistentes

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

A substância ativa é o acetato [o-[(2,6-diclorofenil)-amino]-fenil] de sódio (=diclofenac sódico).

Cada comprimido gastrorresistente contém 50 mg de diclofenac sódico.

Sódio - 3,61 mg (sob a forma de diclofenac sódico)

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Lactose mono-hidratada - 25 mg

Óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40 - 0,22 mg

Sódio- 1 mg (sob a forma de carboximetilamido sódico)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido gastrorresistente.

Comprimido castanho claro, redondo, biconvexo, com arestas biseladas. Com impressão "CG" num lado e "GT" no outro.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento sintomático de:

- formas inflamatórias e degenerativas de reumatismo: artrite reumatoide, artrite reumatoide juvenil, espondilite anquilosante, osteoartrose e espondiloartrose, síndromes dolorosas da coluna vertebral, reumatismo extra-articular.
- crises agudas de gota.
- dor, inflamação e edema pós-traumáticos e pós-operatórios, por exemplo, na sequência de cirurgia estomatológica ou ortopédica.
- patologias dolorosas e/ou inflamatórias em ginecologia, por exemplo, dismenorreia primária ou anexite.
- como adjuvante nas infeções inflamatórias dolorosas graves do ouvido, nasais ou da garganta, por exemplo, faringoamigdalite, otite. De modo a cumprir os princípios terapêuticos gerais, a doença subjacente deverá ser tratada com terapêutica basal, conforme apropriado. A febre não constitui, por si só, uma indicação.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Como recomendação geral, a dose deve ser individualmente ajustada e administrada a dose eficaz mais baixa pelo período de tempo mais curto possível.

Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados pela utilização da menor dose eficaz necessária durante o mais curto período de tempo necessário para controlar os sintomas (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

Os comprimidos gastrorresistentes devem ser engolidos inteiros, com um pouco de líquido, de preferência antes das refeições e não devem ser divididos ou mastigados.

#### Adultos

A dose diária inicial recomendada é de 100 a 150 mg.

A dose total diária deve, geralmente, ser dividida em 2 a 3 administrações. Para suprimir a dor noturna e a rigidez matinal, o tratamento com os comprimidos durante o dia pode ser complementado por administração de um supositório ao deitar (até uma dose diária máxima total de 150 mg).

Na dismenorreia primária, a dose diária deve ser individualmente adaptada e varia geralmente entre 50 a 150 mg. Inicialmente, dever-se-á administrar uma dose de 50 a 100 mg que, se necessário, será aumentada durante vários ciclos menstruais, até um máximo de 200 mg por dia. O tratamento deve ser iniciado aquando do aparecimento dos primeiros sintomas e, dependendo da sintomatologia, mantido durante alguns dias.

#### População pediátrica

Dada a concentração dos comprimidos gastrorresistentes, Voltaren não está recomendado para uso em crianças e adolescentes com idade inferior a 14 anos.

#### Idosos

Não é necessário ajuste da dose inicial para doentes idosos (ver secção 4.4)

**Insuficiência renal e hepática:** Devem ser tomadas precauções quando se administra um AINE a doentes com insuficiência renal e hepática. Em doentes com disfunção renal e hepática ligeira a moderada a dose inicial deve ser reduzida. Não se deve administrar diclofenac a doentes com insuficiência renal e/ou hepática grave (ver secção 4.3).

### 4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes.
- História de hemorragia gastrointestinal ou perfuração, relacionada com terapêutica anterior com AINE.
- Doentes com hemorragia cerebrovascular ou outras hemorragias ativas; doentes com problemas de hematopoiese ou desordens do sistema de coagulação não devem ser tratados com AINE. Úlcera péptica/hemorragia ativa ou história de úlcera péptica/hemorragia recorrente (dois ou mais episódios distintos de ulceração ou hemorragia comprovada).
- Último trimestre de gravidez (ver secção 4.6).
- Insuficiência hepática, renal ou cardíaca grave (ver secção 4.4).
- Insuficiência cardíaca congestiva estabelecida (NYHA II-IV), doença isquémica cardíaca, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular

Tal como com quaisquer outros anti-inflamatórios não esteroides (AINE), Voltaren está também contraindicado nos doentes em que as crises de asma, urticária ou rinite aguda sejam precipitadas pelo ácido acetilsalicílico ou por outros AINE.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Gerais

Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados utilizando a menor dose eficaz durante o menor tempo necessário para controlar os sintomas (ver secções 4.2 e informação sobre os riscos GI e cardiovasculares em seguida mencionados).

A administração concomitante de Voltaren com AINE sistémicos, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2, deve ser evitada devido à ausência de evidências que demonstrem benefícios de sinergias e o potencial de efeitos indesejáveis adicionais.

Por questões médicas, recomenda-se precaução no tratamento dos doentes idosos. Recomenda-se, particularmente, a utilização da dose mínima eficaz nos doentes idosos fragilizados ou que apresentem um peso corporal reduzido.

Tal como com outros AINE, as reações alérgicas incluindo reações anafiláticas/anafilatóides podem ocorrer com diclofenac em casos raros, sem exposição prévia ao fármaco.

Como outros AINE, o diclofenac pode mascarar os sinais e sintomas de infeção devido às suas propriedades farmacodinâmicas.

Este medicamento contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40. Pode causar distúrbios no estômago e diarreia.

##### Efeitos gastrointestinais

A hemorragia, ulceração ou perfuração gastrointestinal, que podem ser fatais, foram notificadas com todos os AINE, incluindo diclofenac, e podem ocorrer a qualquer altura do tratamento, com ou sem sintomas de alerta ou uma história prévia de eventos gastrointestinais. Geralmente têm consequências mais graves nos idosos. Se ocorrer hemorragia ou a ulceração gastrointestinal em doentes a receber diclofenac, este deverá ser interrompido.

Tal como em todos os AINE, incluindo o diclofenac, a monitorização médica cuidadosa é imperativa e deve ter-se particular cuidado quando se prescreve Voltaren a doentes com sintomas indicativos de perturbações gastrointestinais (GI), ou com história sugestiva de ulceração gástrica ou intestinal, hemorragia ou perfuração. O risco de hemorragia gastrointestinal é mais elevado com doses mais elevadas de AINE, em doentes com história de úlcera péptica, especialmente se associada a hemorragia ou perfuração (ver secção 4.3). Os idosos têm uma frequência aumentada de reações adversas com AINE, especialmente hemorragia e perfuração, que podem ser fatais. Para reduzir o risco de toxicidade gastrointestinal

em doentes com historial de úlcera, particularmente se complicada com hemorragia ou perfuração, e nos idosos, o tratamento deve ser iniciado e mantido com a menor dose eficaz.

A coadministração de agentes protetores (p.ex. inibidores da bomba de prótons ou misoprostol) deve ser considerada nestes doentes, assim como naqueles que necessitem de tomar simultaneamente ácido acetilsalicílico (AAS) em doses baixas ou outros medicamentos suscetíveis de aumentar o risco de eventos gastrointestinais.

Os doentes com historial de toxicidade gastrointestinal, particularmente os idosos, devem ser instruídos no sentido de reportar qualquer sintoma abdominal pouco usual (especialmente hemorragias gastrointestinais), sobretudo nas fases iniciais do tratamento. É recomendada precaução em doentes que estejam a fazer medicação concomitante que possa aumentar o risco de ulceração ou hemorragia, tais como corticosteroides sistémicos, anticoagulantes, agentes antiagregantes plaquetários ou inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ver secção 4.5).

Deve ser exercida precaução e uma vigilância médica cuidadosa em doentes com colite ulcerosa ou com doença de Crohn, pois as suas condições poderão ser exacerbadas (ver secção 4.8).

#### Efeitos cardiovasculares e cerebrovasculares

Têm sido notificados casos de retenção de líquidos e edema associados ao tratamento com AINE, pelo que os doentes com história de hipertensão arterial e/ou insuficiência cardíaca congestiva ligeira a moderada deverão ser adequadamente monitorizados e aconselhados.

Os dados dos ensaios clínicos e epidemiológicos sugerem que a administração de diclofenac, em particular de doses elevadas (150 mg diários) e durante longos períodos de tempo poderá estar associada a um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, enfarte do miocárdio ou AVC).

Os doentes com hipertensão arterial não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, doença isquémica cardíaca estabelecida, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular apenas devem ser tratados com diclofenac após cuidadosa avaliação.

Os doentes com fatores de risco significativos para eventos cardiovasculares (ex: hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores) apenas devem ser tratados com diclofenac após cuidadosa avaliação.

Como os riscos cardiovasculares do diclofenac podem aumentar com a dose e duração da exposição, deve ser usada a menor dose diária eficaz, durante o mais curto período de tempo. As necessidades do doente para alívio sintomático e a resposta à terapêutica devem ser reavaliadas periodicamente).

#### Efeitos hepáticos

É necessária uma vigilância médica cuidadosa aquando da prescrição de Voltaren a doentes com insuficiência hepática pois a sua condição pode ser exacerbada.

Tal como com quaisquer outros AINE, incluindo o diclofenac, poderão ocorrer aumentos dos níveis de uma ou mais enzimas hepáticas. Em caso de tratamento prolongado com Voltaren, está indicada a monitorização regular da função hepática, como medida de precaução. Caso se registre persistência, ou agravamento, das anomalias dos testes da função hepática, desenvolvimento de sinais ou sintomas clínicos sugestivos de doença hepática ou ocorrência de quaisquer outras

manifestações (por exemplo, eosinofilia, exantema), o tratamento com Voltaren deve ser interrompido. Pode ocorrer hepatite sem quaisquer sintomas prodrômicos com o uso do diclofenac.

Recomenda-se precaução no uso de Voltaren em doentes com porfiria hepática, visto que este medicamento pode desencadear uma crise.

#### Efeitos renais

Devido a casos relatados de edema ou retenção de fluidos em associação com a terapêutica com AINE, incluindo o diclofenac, deve ser exercida precaução em doentes com insuficiência cardíaca ou renal, historial de hipertensão, nos idosos, nos doentes a receber tratamento concomitante com diuréticos ou medicamentos que possam alterar significativamente a função renal, bem como naqueles doentes que apresentam uma depleção substancial do volume extracelular independentemente da causa, por exemplo, na fase peri- ou pós-operatória de intervenções cirúrgicas major (ver secção 4.3). A monitorização da função renal como medida de precaução está assim recomendada quando Voltaren é utilizado em tais casos. Normalmente, a interrupção da terapêutica é seguida de uma recuperação para o estado pré-tratamento.

#### Reações cutâneas

As reações cutâneas graves, algumas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica foram muito raramente notificadas em associação com a administração de AINE (ver secção 4.8). Os doentes parecem estar sob maior risco para estas reações no início da terapêutica: o início da reação ocorre na maioria dos casos no primeiro mês de tratamento. Voltaren deve ser descontinuado ao primeiro sinal de erupção cutânea, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Os AINE devem apenas ser utilizados após uma avaliação cuidada do benefício-risco em doentes com lúpus sistémico eritematoso ou outras doenças mistas do tecido conjuntivo pois pode existir um risco aumentado de meningite asséptica.

#### Efeitos hematológicos

Durante o tratamento prolongado com Voltaren, recomenda-se - tal como com outros AINE - efetuar monitorização sanguínea.

Tal como outros AINE, Voltaren poderá inibir temporariamente a agregação plaquetária. Os doentes com deficiências da hemostase deverão ser cuidadosamente monitorizados.

#### Asma pré-existente

As reações a AINE como exacerbações asmáticas (chamadas intolerância a analgésicos/analgésicos-asma), edema de Quincke ou urticária são mais frequentes em doentes com asma, rinite alérgica sazonal, inflamação da mucosa nasal (i.e. pólipos nasais), doenças pulmonares obstrutivas crónicas ou infeções crónicas do trato respiratório (especialmente se ligadas a sintomas similares a rinite alérgica) do que noutros doentes. Assim, é recomendada precaução especial nestes doentes (medidas de emergência). Isto é aplicável também para doentes que são alérgicos a outras substâncias, como por exemplo reações cutâneas, prurido ou urticária.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

As seguintes interações incluem as observadas com Voltaren comprimidos gastrorresistentes e/ou outras formas farmacêuticas de diclofenac.

Interações observadas a considerar

Inibidores potentes da CYP2C9: Recomenda-se precaução quando se prescreve diclofenac concomitantemente com inibidores potentes da CYP2C9 (tais como o voriconazol), pois tal pode resultar num aumento significativo do pico de concentrações plasmáticas e da exposição ao diclofenac devido à inibição do metabolismo do diclofenac.

Lítio: Se utilizado concomitantemente, o diclofenac pode aumentar as concentrações plasmáticas de lítio. Recomenda-se monitorização dos níveis séricos de lítio.

Digoxina: Se utilizado concomitantemente, o diclofenac pode aumentar as concentrações plasmáticas de digoxina. Recomenda-se monitorização dos níveis séricos de digoxina.

Diuréticos e agentes anti-hipertensores: Tal como outros AINE, a utilização concomitante de diclofenac com diuréticos e agentes anti-hipertensores (p.ex. beta-bloqueantes, inibidores da enzima de conversão da angiotensina - IECA) podem provocar uma diminuição no seu efeito anti-hipertensor. Assim, a associação deve ser administrada com precaução e os doentes, especialmente os idosos, devem ter a sua pressão arterial periodicamente monitorizada. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deverá ser analisada a necessidade de monitorizar a função renal após o início da terapêutica concomitante, e periodicamente desde então, particularmente para a utilização concomitante com diuréticos e inibidores da enzima de conversão da angiotensina devido ao risco acrescido de nefrotoxicidade (ver secção 4.4).

Ciclosporina e tacrolímus: O diclofenac, como os outros AINE pode provocar um aumento da nefrotoxicidade da ciclosporina e do tacrolímus devido ao efeito nas prostaglandinas renais. Assim, este deve ser administrado em doses mais baixas do que as que seriam utilizadas em doentes que não estejam a receber ciclosporina ou tacrolímus.

Fármacos que possam causar hipercaliemia: O tratamento concomitante com diuréticos poupadores de potássio, tacrolímus ou trimetoprim pode estar associado ao aumento dos níveis séricos de potássio que deverão, assim, ser monitorizados frequentemente (ver secção 4.4).

Antibacterianos do grupo das quinolonas: Têm sido referidos casos isolados de convulsões, provavelmente devidas ao uso concomitante de quinolonas e AINE.

Interações antecipadas a considerar

Outros AINE e corticosteroides: A administração concomitante de diclofenac e outros AINE sistémicos ou corticosteroides pode aumentar a incidência de efeitos indesejáveis gastrointestinais (ver secção 4.4).

Anticoagulantes e agentes antiplaquetários: é recomendada precaução pois a administração concomitante poderá aumentar o risco de hemorragia. Apesar de as investigações clínicas não parecerem indicar que o diclofenac afeta a ação dos

anticoagulantes, há relatos de um risco aumentado de hemorragia em doentes que se encontram a receber concomitantemente diclofenac e anticoagulantes. Por conseguinte, é recomendada uma monitorização rigorosa desses doentes.

Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS): a administração concomitante de AINE, incluindo o diclofenac, e ISRS pode aumentar o risco de hemorragia gastrointestinal (ver secção 4.4).

Antidiabéticos: Os estudos clínicos realizados demonstraram que o diclofenac pode ser administrado concomitantemente com agentes antidiabéticos orais, sem influenciar o seu efeito clínico. Existem, contudo, relatos isolados de efeitos tanto hipo- como hiperglicemiantes, que tornaram necessárias alterações das doses dos agentes antidiabéticos durante o tratamento com diclofenac. Por esta razão, recomenda-se a monitorização dos níveis da glicemia sanguínea, como medida de precaução durante a terapêutica concomitante.

Metotrexato: Diclofenac pode inibir a depuração renal tubular do metotrexato, o que leva ao aumento dos níveis de metotrexato. Recomenda-se precaução quando os AINE, incluindo o diclofenac, são administrados menos de 24 horas antes, ou após o tratamento com metotrexato, uma vez que a concentração sanguínea de metotrexato pode aumentar, potenciando assim a toxicidade desta substância.

Colestipol ou colestiramina: Estes agentes podem induzir um atraso ou diminuição na absorção de diclofenac. Portanto, recomenda-se a administração de diclofenac pelo menos uma hora antes ou 4 a 6 horas após a administração de colestipol/colestiramina.

Probenecide: O probenecide pode diminuir a excreção dos AINE e assim aumentar os seus níveis plasmáticos e a possibilidade de efeitos adversos.

Fenitoína: Recomenda-se monitorização das concentrações plasmáticas de fenitoína quando esta é utilizada concomitantemente com diclofenac, devido a um aumento esperado na exposição à fenitoína.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Não existem dados que sugiram qualquer recomendação para mulheres com potencial para engravidar.

##### Gravidez

A inibição da síntese das prostaglandinas pode afetar negativamente a gravidez e/ou o desenvolvimento embrio-fetal. Os dados dos estudos epidemiológicos sugerem um aumento do risco de aborto espontâneo, de malformações cardíacas e de gastroschisis na sequência da utilização de um inibidor da síntese das prostaglandinas no início da gravidez. O risco absoluto de malformações cardiovasculares aumentou de valores inferiores a 1% para aproximadamente 1,5%. Presume-se que o risco aumenta com a dose e duração do tratamento.

Nos animais, demonstrou-se que a administração de inibidores da síntese das prostaglandinas tem como consequência o aumento das perdas pré e pós implantação e da mortalidade embrio-fetal. Adicionalmente, num doseamento in vitro em cultura de células embrionárias de ratos registou-se maior incidência de

várias malformações, incluindo malformações cardiovasculares em animais expostos a inibidores da síntese das prostaglandinas. Em ensaios pré-clínicos padrão em animais não houve evidência de que o diclofenac tivesse potencial teratogénico em ratinhos, ratos ou coelhos.

Durante o 1º e 2º trimestre de gravidez, Voltaren não deverá ser administrado a não ser que seja estritamente necessário. Se Voltaren for usado por mulheres que estejam a tentar engravidar, ou durante o 1º e 2º trimestres de gravidez, a dose administrada deverá ser a menor e durante o mais curto espaço de tempo possível.

Durante o 3º trimestre de gravidez, todos os inibidores da síntese das prostaglandinas podem expor o feto a:

- Toxicidade cardiopulmonar (com fecho prematuro do ductus arteriosus (canal de Botal) e hipertensão pulmonar);
- Disfunção renal, que pode progredir para insuficiência renal com oligohidrâmnios.

Na fase final da gravidez, a mãe e o recém-nascido podem estar expostos a:

- Possível prolongamento do tempo de hemorragia, um efeito antiagregante que pode verificar-se mesmo com doses muito baixas.
- Inibição das contrações uterinas com consequente atraso ou prolongamento do trabalho de parto.

Consequentemente, a administração de Voltaren está contraindicada durante o terceiro trimestre de gravidez.

#### Amamentação

Tal como outros AINE, o diclofenac passa para o leite materno em quantidades pequenas. Assim, Voltaren não deve ser administrado durante o aleitamento para evitar efeitos indesejados no lactente.

#### Fertilidade

Tal como outros AINE, a utilização de Voltaren pode afetar a fertilidade feminina e não é recomendado em mulheres a tentar engravidar. Em mulheres que têm dificuldades em engravidar ou que estão a investigar uma possível infertilidade deve ser considerada a retirada de Voltaren.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os doentes que tenham perturbações visuais, tonturas, vertigens, sonolência ou outras perturbações do sistema nervoso central durante a toma de Voltaren devem abster-se de conduzir ou utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas de ensaios clínicos e/ou notificações espontâneas ou casos de literatura (Tabela 1) são listados de acordo com o sistema MedDRA de classes de órgãos. Dentro de cada classe de órgão, as reações adversas são apresentadas por frequência, com a mais frequente em primeiro lugar. Dentro de cada categoria de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, as categorias de frequência para cada reação adversa baseiam-se na seguinte convenção (CIOMS III): muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros



( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis apresentados incluem os notificados para Voltaren 50 mg comprimidos gastrorresistentes e/ou outras formas farmacêuticas de diclofenac, tanto em utilização de curta duração como de longa duração.

Edema, hipertensão arterial e insuficiência cardíaca têm sido notificados em associação ao tratamento com AINE.

Os dados dos ensaios clínicos e epidemiológicos sugerem que a administração de diclofenac, particularmente em doses elevadas (150 mg diários) e em tratamento de longa duração poderá estar associada a um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, enfarte do miocárdio e AVC) (ver secção 4.4).

Tabela 1

Doenças do sangue e do sistema linfático	
Muito raros	Trombocitopenia, leucopenia, anemia (incluindo anemia hemolítica e aplástica), agranulocitose
Doenças do sistema imunitário	
Raros	Hipersensibilidade, reações anafiláticas e anafilatóides (incluindo hipotensão e choque)
Muito raros	Edema angioneurótico (incluindo edema da face)
Perturbações do foro psiquiátrico	
Muito raros	Desorientação, depressão, insónias, pesadelos, irritabilidade, desordem psicótica.
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	Cefaleias, tonturas
Raros	Sonolência
Muito raros	Parestesias, perturbações da memória, convulsões, ansiedade, pesadelos, tremores, meningite asséptica, disgeusia, acidente cerebrovascular
Afeções oculares	
Muito raros	Perturbações visuais, visão desfocada, diplopia
Afeções do ouvido e do labirinto	
Frequentes	Vertigens
Muito raros	Redução da acuidade auditiva, acufenos
Cardiopatias	
Muito raros	Palpitações, dor torácica, insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio.
Vasculopatias	
Muito raros	Hipertensão, vasculite.
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Raros	Asma (incluindo dispneia)

Muito raros	Pneumonite
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Frequentes	Náuseas, vômitos, diarreia, dispepsia, dor abdominal, flatulência, diminuição do apetite.
Raros	Gastrite, hemorragia gastrointestinal, hematemese, diarreia hemorrágica, melenas, úlcera gastrointestinal (com ou sem perfuração ou hemorragia)
Muito raros	Colite (incluindo colite hemorrágica e exacerbação da colite ulcerosa ou da doença de Crohn), obstipação, estomatite (incluindo estomatite ulcerativa), glossite, doença intestinal, pancreatite.
Desconhecido	Colite isquêmica
<b>Afeções hepatobiliares</b>	
Frequentes	Transaminases aumentadas
Raros	Hepatite, icterícia, perturbações hepáticas
Muito raros	Hepatite fulminante, necrose hepática e insuficiência hepática
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Frequentes	Exantema
Raros	Urticária
Muito raros	Dermatite bolhosas, eczema, eritema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell (necrólise epidérmica tóxica), dermatite exfoliativa, alopecia, reações de fotossensibilidade, púrpura, púrpura de Henoch-Schoenlein, prurido
<b>Doenças renais e urinárias</b>	
Muito raros	Insuficiência renal aguda, hematuria, proteinúria, nefrite tubulointersticial, síndrome nefrótico, necrose papilar renal
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Raros	Edema

Dados de ensaios clínicos e epidemiológicos apontam consistentemente para um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, enfarte do miocárdio ou AVC) associados com a utilização de diclofenac, particularmente em doses elevadas (150 mg por dia) e no tratamento de longa duração (ver secção 4.3 e 4.4 para Contraindicações e Advertências e precauções especiais de utilização).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos  
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53  
1749-004 Lisboa  
Tel: +351 21 798 71 40  
Fax: + 351 21 798 73 97  
Sítio da internet:  
<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>  
E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

##### Sintomas

Não existe um quadro clínico típico resultante de uma sobredosagem com diclofenac. A sobredosagem pode causar sintomas tais como vômitos, hemorragia gastrointestinal, diarreia, tonturas, zumbidos ou convulsões. É possível a ocorrência de falha renal aguda e lesões hepáticas em caso de envenenamento significativo.

##### Medidas terapêuticas

O tratamento da intoxicação aguda com AINE, incluindo o diclofenac, consiste essencialmente em medidas de suporte e tratamento sintomático. Devem ser instauradas medidas de suporte e tratamento sintomático em caso de complicações tais como hipotensão, insuficiência renal, convulsões, irritação gastrointestinal e depressão respiratória.

As medidas específicas tais como diurese forçada, diálise, ou hemoperfusão provavelmente não serão úteis na aceleração da eliminação dos AINE, incluindo o diclofenac, dada a sua elevada taxa de ligação às proteínas e o seu extenso metabolismo.

Pode ser considerada a administração de carvão ativado após a ingestão de uma sobredosagem potencial tóxica, e descontaminação gástrica (p.ex. vômito ou lavagem gástrica) após a ingestão de uma sobredosagem potencialmente fatal.

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 9.1.2 – Aparelho locomotor. Anti-inflamatórios não esteroides. Derivados do ácido acético, código ATC: M01AB05

##### Mecanismo de ação

Voltaren contém diclofenac sódico, um composto não esteroide com propriedades antirreumáticas, anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas pronunciadas. Considera-se que a inibição da biossíntese das prostaglandinas, demonstrada experimentalmente, desempenha um papel fundamental no seu mecanismo de ação. As prostaglandinas desempenham um papel importante na indução da inflamação, dor e febre.

In vitro, o diclofenac sódico não suprime a biossíntese de proteoglicanos da cartilagem, em concentrações equivalentes às atingidas no ser humano.

##### Efeitos farmacodinâmicos

Nas patologias reumáticas, as propriedades anti-inflamatórias e analgésicas de diclofenac induzem uma resposta clínica caracterizada por um alívio acentuado dos sinais e sintomas tais como dor em repouso, dor em movimento, rigidez matinal e edema articular, bem como por uma melhoria funcional.

Nos processos inflamatórios pós-traumáticos e pós-operatórios, Voltaren alivia rapidamente tanto a dor espontânea como a dor em movimento, para além de reduzir o edema inflamatório e o edema da ferida.

Nos ensaios clínicos, Voltaren comprovou ainda exercer um efeito analgésico pronunciado na dor moderada e grave de origem não-reumática. Os estudos clínicos realizados demonstraram ainda que, na dismenorreia primária, Voltaren permite obter alívio da dor e redução da extensão da hemorragia.

Há uma experiência limitada de ensaios clínicos com diclofenac na artrite idiopática juvenil (ARJ/AIJ) em doentes pediátricos. Num estudo de grupos paralelos, aleatorizado, em dupla ocultação, com uma duração de 2 semanas, em crianças de 3-15 anos com ARJ/AIJ, a eficácia e a segurança da dose diária de 2-3 mg/kg de diclofenac foram comparadas com as do ácido acetilsalicílico (50 -100 mg/kg) e do placebo - 15 doentes em cada grupo.

Na avaliação global, 11 dos 15 doentes que receberam diclofenac, 6 de 12 doentes que receberam AAS e 4 de 15 doentes que receberam placebo apresentaram melhorias; a diferença foi estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

O número de articulações dolorosas diminuiu com diclofenac e ácido acetilsalicílico, mas aumentou com o placebo. Num segundo estudo de grupos paralelos, aleatorizado, em dupla ocultação, com a duração de 6 semanas, com crianças de 4-15 anos com artrite idiopática juvenil (ARJ/AIJ), a eficácia do diclofenac (dose diária 2-3 mg/kg,  $n = 22$ ) foi comparável com a da indometacina (dose diária 2-3mg/kg,  $n = 23$ ).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

O diclofenac é completamente absorvido a partir dos comprimidos gastrorresistentes após a sua passagem pelo estômago. Embora a absorção seja rápida, o seu início pode ser retardado devido ao revestimento do comprimido, resistente ao suco gástrico.

As concentrações plasmáticas máximas médias, de 1,5 microgramas/ml (5 micromol/l), são atingidas, em média, duas horas após a ingestão de um comprimido de 50 mg. A quantidade absorvida está linearmente relacionada com a dose.

A passagem de um comprimido gastrorresistente no estômago, quando este é ingerido concomitantemente com os alimentos ou após uma refeição, é mais lenta que quando este é ingerido antes das refeições; a quantidade de diclofenac absorvida mantém-se, contudo, idêntica.

Uma vez que aproximadamente metade da substância ativa é metabolizada durante a primeira passagem hepática (efeito de primeira passagem), a área sob a curva de concentração (AUC) após a administração oral ou retal é aproximadamente equivalente a metade da obtida na sequência de uma dose equivalente administrada por via parentérica.

A farmacocinética não se altera com a administração repetida. Não se verifica qualquer acumulação desde que os intervalos de administração recomendados sejam devidamente cumpridos.

As concentrações plasmáticas obtidas nas crianças tratadas com doses equivalentes (mg/kg de peso corporal) são semelhantes às obtidas no adulto.

#### Distribuição

99,7% do diclofenac liga-se às proteínas séricas, principalmente à albumina (99,4%).

O volume de distribuição aparente foi calculado como 0,12 a 0,17 l/kg.

O diclofenac passa ao líquido sinovial, onde se obtêm concentrações máximas 2 a 4 horas após se atingirem os valores plasmáticos máximos. O tempo de semivida aparente de eliminação no líquido sinovial é de 3 a 6 horas. Duas horas após serem atingidos os valores plasmáticos máximos, as concentrações da substância ativa são já mais elevadas no líquido sinovial do que no plasma, mantendo-se assim durante um período de até 12 horas.

Foi detetado diclofenac em concentrações baixas (100ng/ml) no leite materno numa mãe a amamentar. A quantidade estimada a ser ingerida por um lactente a ser amamentado é equivalente a uma dose de 0,03 mg/kg/dia.

#### Metabolismo

O metabolismo do diclofenac envolve, em parte, a glucuronidação da molécula intacta, embora se registre principalmente hidroxilação e metoxilação múltipla e simples, produzindo vários metabolitos fenólicos (3'-hidroxi, 4'-hidroxi, 5-hidroxi, 4'5-dihidroxi e 3'-hidroxi4'-metoxi-diclofenac), a maioria dos quais são convertidos em conjugados glucuronido. Dois destes metabolitos fenólicos são biologicamente ativos, embora a um nível muito inferior ao do diclofenac.

#### Eliminação

A depuração sistémica total de diclofenac no plasma é de 263 + 56 ml/min (valor médio + DP). O tempo de semivida terminal no plasma é de 1 a 2 horas. Quatro dos metabolitos, incluindo os dois metabolitos ativos, apresentam igualmente tempos de semivida plasmática curtos, de 1 a 3 horas. Um dos metabolitos, o 3'-hidroxi4'-metoxi-diclofenac possui um tempo de semivida plasmática muito mais prolongado. Este metabolito é, contudo, praticamente inativo.

Cerca de 60% da dose administrada é excretada na urina, sob a forma de conjugado do glucuronido da molécula intacta e de metabolitos, na sua maioria também convertidos em conjugados glucuronido. Menos de 1% é excretado sob a forma de substância inalterada. A dose restante é eliminada sob a forma de metabolitos através da biliar, nas fezes.

#### Linearidade/não-linearidade

A quantidade absorvida é linearmente proporcional à dimensão da dose.

#### Características nos doentes

Não foram observadas quaisquer diferenças relevantes, dependentes da idade, na absorção, metabolismo ou excreção do fármaco.

Nos doentes com insuficiência renal, não é possível inferir a ocorrência de acumulação da substância ativa sob a forma inalterada, com base na cinética de dose única no esquema posológico normal. Com uma depuração de creatinina < 10 ml/min, os níveis plasmáticos no estado de equilíbrio teóricos dos metabolitos hidroxilados são cerca de 4 vezes mais elevados que nos indivíduos saudáveis. Apesar disso, os metabolitos são, eventualmente, depurados através da biliar.

Nos doentes com hepatite crónica ou cirrose não-descompensada, a cinética e o metabolismo do diclofenac são idênticos aos dos indivíduos sem patologia hepática.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade, mutagenicidade e potencial carcinogénico e toxicidade de dose repetida, em doses terapêuticas. Em estudos pré-clínicos padrão em animais não existem evidências de potencial teratogénico em estudos com ratinhos, ratos ou coelhos.

Em ratos, o diclofenac não exerceu qualquer influência sobre a fertilidade dos progenitores. Com exceção de efeitos fetais mínimos em doses maternas tóxicas o desenvolvimento pré-, peri e pós-natal das crias Não foi afetado .

A administração de AINE (incluindo o diclofenac) inibiu a ovulação em coelhos e a implantação da placenta em ratos, e levou a um encerramento prematuro do canal arterial em ratos fêmeas grávidas. Doses tóxicas de diclofenac foram associadas com distocia, gestação prolongada, diminuição da sobrevivência fetal e atraso do crescimento intrauterino em ratos. Os ligeiros efeitos de diclofenac sobre os parâmetros de reprodução e distribuição, bem como a constrição do canal arterial no útero são consequências farmacológicas desta classe de inibidores da síntese de prostaglandinas (ver secções 4.3 e 4.6).

## 6 INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Núcleo:

Sílica coloidal anidra  
Celulose microcristalina  
Lactose mono-hidratada  
Estearato de magnésio  
Amido de milho  
Povidona  
Carboximetilamido sódico

Revestimento:

Camada inferior  
Hipromelose  
Óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40  
Óxido de ferro amarelo (E172)  
Talco

Dióxido de titânio (E171)  
Óxido de ferro vermelho (E172)

Camada gastrorresistente  
Copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etilo (1:1) (dispersão 30%)  
Macrogol 8000  
Talco  
Simeticone

Verniz corado  
Óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40  
Óxido de ferro amarelo (E172)  
Óxido de ferro vermelho (E172)  
Dióxido de titânio (E171)  
Talco  
Hipromelose

## 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

## 6.3 Prazo de validade

3 anos.

## 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30°C.  
Conservar na embalagem de origem.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos gastrorresistentes são acondicionados em blisters de alumínio e PVC/PVDC/PE.  
Embalagens de 10, 20, 30 e 60 comprimidos gastrorresistentes.  
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, 10 E, Taguspark  
740-255 Porto Salvo  
Portugal  
Tel.: 21 000 86 00  
Fax: 21 000 88 06

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO.

N.º de registo: 4636098 - 10 comprimidos gastrorresistentes, 50 mg, blisters de alumínio e PVC/PVDC/PE

N.º de registo: 9427815 - 20 comprimidos gastrorresistentes, 50 mg, blisters de alumínio e PVC/PVDC/PE

N.º de registo: 4636197 - 30 comprimidos gastrorresistentes, 50 mg, blisters de alumínio e PVC/PVDC/PE

N.º de registo: 9427831 - 60 comprimidos gastrorresistentes, 50 mg, blisters de alumínio e PVC/PVDC/PE

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 10 julho 1975

Data da revisão: 12 junho 2001

Data da última renovação: 30 setembro 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO