

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Voltaren 75 75 mg comprimidos de libertação prolongada  
Voltaren Retard 100 mg comprimidos de libertação prolongada

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Voltaren 75 75 mg comprimidos de libertação prolongada  
Cada comprimido de libertação prolongada contém 75 mg de diclofenac sódico.  
Sódio – 5.42 mg (sob a forma de diclofenac sódico)

Excipiente(s) com efeito conhecido:  
Sacarose – 90,8 mg  
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

Voltaren Retard 100 mg comprimidos de libertação prolongada  
Cada comprimido de libertação prolongada contém 100 mg de diclofenac sódico.  
Sódio- 7.22 mg (sob a forma de diclofenac sódico)

Excipiente(s):  
Sacarose –119 mg  
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de libertação prolongada.

Voltaren 75 75 mg comprimidos de libertação prolongada  
Comprimido de libertação prolongada rosa pálido, triangular, biconvexo, com bordos biselados. Com impressão, a tinta preta, "ID" num lado e "CG" no outro.

Voltaren Retard 100 mg comprimidos de libertação prolongada  
Comprimido de libertação prolongada rosa, redondo, biconvexo, com arestas biseladas. Com impressão, a tinta preta, "CGC" num lado e "CG" no outro.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento sintomático de:

- formas inflamatórias e degenerativas de reumatismo: artrite reumatoide, espondilite anquilosante, osteoartrose e espondilartrose, síndromes dolorosas da coluna vertebral, reumatismo extra-articular;
- 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 ou anexite.

#### 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 de libertação prolongada devem ser tomados inteiros, com um pouco de líquido, de preferência com alimentos e não devem ser divididos ou mastigados.

##### Adultos

A dose diária inicial recomendada é de 100 a 150 mg, administrada sob a forma de 1 comprimido de libertação prolongada de Voltaren Retard ou de 2 comprimidos de libertação prolongada de Voltaren 75.

Nos casos mais ligeiros, bem como na terapêutica prolongada, 75 a 100 mg é, geralmente, suficiente.

Quando os sintomas são mais acentuados durante a noite ou manhã, Voltaren 75 ou Voltaren Retard deverá ser administrado, de preferência, à noite.

##### População pediátrica

Dada a concentração dos comprimidos de libertação prolongada, Voltaren 75 e Voltaren Retard não estão recomendados 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. Úlcera péptica/hemorragia ativa ou história de úlcera péptica/hemorragia recorrente (dois ou mais episódios distintos de ulceração ou hemorragia comprovada).
- 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.

- 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 75 e Voltaren Retard estão também contraindicados 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 75 ou Voltaren Retard 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 AINEs, as reações alérgicas incluindo reações anafiláticas/anafilatóides podem ocorrer com diclofenac em casos raros, sem exposição prévia ao fármaco.

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

Este medicamento contém sacarose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

##### 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 75 ou Voltaren Retard 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 75 ou Voltaren Retard 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 75 ou Voltaren Retard, 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, etc), o tratamento com Voltaren 75 ou Voltaren Retard deve ser interrompido. Pode ocorrer hepatite sem quaisquer sintomas prodrómicos com o uso do diclofenac.

Recomenda-se precaução no uso de Voltaren 75 ou Voltaren Retard 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 de 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 75 ou Voltaren Retard 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 75 ou Voltaren Retard, recomenda-se - tal como com outros AINE - efetuar monitorização sanguínea.

Tal como outros AINE, Voltaren 75 ou Voltaren Retard 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 75 e Voltaren Retard comprimidos de libertação prolongada 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 sistêmicos 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 recaptção 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 hipoglicémiantes como hiperglicémicos, 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 75 ou Voltaren Retard não deverá ser administrado a não ser que seja estritamente necessário. Se Voltaren 75 ou Voltaren Retard 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 75 ou Voltaren Retard 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 75 ou Voltaren Retard não deve ser administrado durante o aleitamento para evitar efeitos indesejados no lactente.

#### Fertilidade

Tal como outros AINE, a utilização de Voltaren 75 ou Voltaren Retard 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 75 ou Voltaren Retard.

#### 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 75 ou Voltaren Retard 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 75 e Voltaren Retard comprimidos de libertação prolongada 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 anafilactóides (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                                                                                                                                                                                                                                            |
| Doenças gastrointestinais                                  |                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 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 esofágicas, pancreatite.                                          |
| Desconhecido                                               | Colite isquêmica                                                                                                                                                                                                                                      |
| Afeções hepatobiliares                                     |                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Frequentes                                                 | Transaminases aumentadas                                                                                                                                                                                                                              |
| Raros                                                      | Hepatite, icterícia, perturbações hepáticas                                                                                                                                                                                                           |
| Muito raros                                                | Hepatite fulminante, necrose hepática e insuficiência hepática                                                                                                                                                                                        |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos                 |                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 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 |
| Doenças renais e urinárias                                 |                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Muito raros                                                | Insuficiência renal aguda, hematúria, proteinúria, nefrite tubulointersticial, síndrome nefrótico, necrose papilar renal                                                                                                                              |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração |                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 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 de 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, doença 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 ao 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 75 e Voltaren Retard contêm diclofenac sódico, um composto não esteroide com propriedades antireumáticas, 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.

O diclofenac sódico não suprime, in vitro, a biossíntese de proteoglicanos da cartilagem, nas concentrações equivalentes às atingidas no homem.

#### 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 diminuir o edema inflamatório e o edema da ferida.

Voltaren 75 e Voltaren Retard comprimidos de libertação prolongada estão particularmente indicados nos doentes em que uma dose diária de 75 mg ou 100 mg é adequada ao quadro clínico existente. A possibilidade de prescrever o medicamento numa dose única diária simplifica consideravelmente o tratamento prolongado e ajuda a evitar a possibilidade de erros de posologia. Voltaren 75 permite ainda a administração de uma dose máxima diária de 150 mg num esquema equilibrado 2 vezes por dia.

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

A julgar pela recuperação urinária de diclofenac sob a forma inalterada e dos seus metabolitos hidroxilados, a quantidade de diclofenac libertada e absorvida a partir de Voltaren 75 é idêntica à obtida com os comprimidos gastrorresistentes. Contudo, a disponibilidade sistémica a partir dos comprimidos de libertação prolongada de Voltaren 75 é, em média, igual a 82% da obtida com a mesma dose de Voltaren administrado sob a forma de comprimidos gastrorresistentes (provavelmente devido ao metabolismo de "primeira passagem" dependente da taxa de libertação). Em virtude da libertação mais lenta da substância ativa a partir de Voltaren 75, as

concentrações picos obtidas são menores que as observadas após a administração de comprimidos gastrorresistentes.

As concentrações pico médias de 0,5 microgramas/ml ou 0,4 microgramas/ml (1,6 ou 1,25 micromol/L), são atingidas, em média, quatro horas após a ingestão de um comprimido de libertação prolongada de 100 mg ou 75 mg.

A ingestão de alimentos não exerce uma influência clinicamente relevante sobre a absorção e a disponibilidade sistêmica de Voltaren 75.

Em contrapartida, é possível obter concentrações plasmáticas médias de 13 ng/ml (40 nmol/L), 24 horas (16 horas) após a administração de Voltaren Retard ou Voltaren 75. A quantidade absorvida apresenta uma relação linear com a concentração.

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

O comportamento farmacocinético não se altera com a administração repetida. Não se verifica qualquer acumulação desde que os intervalos de dosagem recomendados sejam devidamente cumpridos. As concentrações vale encontram-se entre 22 ng/ml ou 25 ng/ml (70 nmol/L ou 80 nmol/L) durante o tratamento com Voltaren Retard 1xdia ou Voltaren 75 2xdia.

#### 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 pico. A semivida aparente de eliminação no líquido sinovial é de 3-6 horas. Duas horas após serem atingidos os valores plasmáticos pico, as concentrações de 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

#### Biotransformação/metabolismo

A biotransformação de 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 sistêmica total de diclofenac no plasma é de 263 + 56 ml/min (valor médio + DP). A semivida terminal no plasma é de 1-2 horas. Quatro dos metabolitos, incluindo os dois metabolitos ativos, apresentam igualmente semividas plasmáticas curtas, de 1-3 horas. Um dos metabolitos, o 3'-hidroxi4'-metoxi-diclofenac possui uma semivida plasmática muito mais prolongada. 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 bÍlis, nas fezes.

#### Linearidade/não-linearidade

A quantidade absorvida é linearmente proporcional á 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 presença de acumulação de substância ativo 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 teóricos no estado de equilíbrio dos metabolitos hidroxí são cerca de 4 vezes mais elevados que nos indivíduos saudáveis. Apesar disso, os metabolitos são, eventualmente, depurados através da bÍlis.

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 da prole 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

Álcool cetílico

Estearato de magnésio

Povidona  
Sacarose

Revestimento:  
Hipromelose  
Polissorbato 80  
Sacarose  
Talco  
Dióxido de titânio (E171)  
Óxido de ferro vermelho (E172)  
Macrogol 8000

Tinta de impressão:  
Tinta preta

## 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

## 6.3 Prazo de validade

Voltaren 75 75 mg comprimidos de libertação prolongada  
3 anos

Voltaren Retard 100 mg comprimidos de libertação prolongada  
5 anos

## 6.4 Precauções especiais de conservação

Voltaren 75 75 mg comprimidos de libertação prolongada  
Conservar a temperatura inferior a 30 °C.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Voltaren Retard 100 mg comprimidos de libertação prolongada  
O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Voltaren 75 75 mg comprimidos de libertação prolongada  
Os comprimidos de libertação prolongada são acondicionados em blisters de alumínio e PVC/PVDC/PE.  
Embalagens de 10, 20, 30 e 60 comprimidos de libertação prolongada.

Voltaren Retard 100 mg comprimidos de libertação prolongada  
Os comprimidos de libertação prolongada são acondicionados em blisters de alumínio e PVC/PVDC/PE.  
Embalagens de 30 comprimidos de libertação prolongada.

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

Voltaren 75 75 mg comprimidos de libertação prolongada  
N.º de registo: 4726394 – 10 comprimidos de libertação prolongada, 75 mg, blisters de alumínio e PVC/ PVDC/PE  
N.º de registo: 9427856 – 20 comprimidos de libertação prolongada, 75 mg, blisters de alumínio e PVC/PVDC/PE  
N.º de registo: 4726493 – 30 comprimidos de libertação prolongada, 75 mg, blisters de alumínio e PVC/PVDC/PE  
N.º de registo: 9427864 – 60 comprimidos de libertação prolongada, 75 mg, blisters de alumínio e PVC/PVDC/PE

Voltaren Retard 100 mg comprimidos de libertação prolongada  
N.º de registo: 9427823 – 30 comprimidos de libertação prolongada, 100 mg, blisters de alumínio e PVC/PVDC/PE

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

Voltaren 75 75 mg comprimidos de libertação prolongada  
Data da primeira autorização: 16 julho 1994  
Data da última renovação: 30 setembro 2010

Voltaren Retard 100 mg comprimidos de libertação prolongada  
Data da primeira autorização: 20 maio 1980  
Data da revisão: 12 junho 2001  
Data da última renovação: 30 setembro 2010

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO