

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Voltarén® 50 mg comprimidos gastroresistentes

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Por comprimido gastroresistente: Diclofenaco sódico 50 mg.

Excipientes: contiene lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos gastroresistentes

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de enfermedades reumáticas crónicas inflamatorias tales como artritis reumatoide, espondilolartrosis anquilopoyética, artrosis, espondiloartritis.
- Reumatismo extraarticular.
- Tratamiento sintomático del ataque agudo de gota.
- Tratamiento sintomático de la dismenorrea primaria.
- Tratamiento de inflamaciones y tumefacciones postraumáticas.

4.2. Posología y forma de administración

Como recomendación general, la dosis debe ajustarse individualmente y administrarse la mínima dosis eficaz durante el menor tiempo posible.

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

Adultos

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

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

Niños y adolescentes

Debido a la dosis de Voltarén 50 mg comprimidos gastroresistentes no se recomienda su uso en niños ni adolescentes menores de 14 años.

Ancianos

La farmacocinética de Voltarén 50 mg comprimidos gastrorresistentes no se altera en los pacientes ancianos, por lo que no se considera necesario modificar la dosis ni la frecuencia de administración.

Sin embargo, al igual que con otro fármaco antiinflamatorio no esteroideo, con diclofenaco, deberán adoptarse precauciones en el tratamiento de estos pacientes, que por lo general son más propensos a los efectos secundarios, y que tienen más probabilidad de presentar alteraciones de la función renal, cardiovascular o hepática y de recibir medicación concomitante. En concreto, se recomienda emplear la dosis eficaz más baja en estos pacientes.

Pacientes con alteración renal

En el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos en pacientes con insuficiencia renal conviene adoptar precauciones.

Pacientes con alteración hepática

Aunque no se han observado diferencias en el perfil farmacocinético, se aconseja adoptar precauciones en el uso de fármacos antiinflamatorios.

Se puede minimizar la aparición de reacciones adversas si se utilizan las menores dosis eficaces durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas (ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

Voltarén 50 mg comprimidos gastrorresistentes no debe administrarse en los siguientes casos:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida al diclofenaco o a cualquiera de los excipientes.
- Al igual que otros antiinflamatorios no esteroideos, Voltarén 50 mg comprimidos gastrorresistentes está también contraindicado en pacientes en los que la administración de ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos haya desencadenado ataques de asma, urticaria o rinitis aguda.
- Pacientes con enfermedad de Crohn activa.
- Pacientes con colitis ulcerosa activa.
- Pacientes con disfunción renal severa (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).
- Pacientes con alteración hepática severa (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).
- Pacientes con desórdenes de la coagulación.
- Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
- Úlcera péptica /hemorragia gastrointestinal activa o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados).
- Insuficiencia cardíaca grave
- Tercer trimestre de la gestación

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Riesgos gastrointestinales

Hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones: Durante el tratamiento con AINEs, entre los que se encuentra el diclofenaco, se han notificado hemorragias gastrointestinales,

úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación (ver sección 4.3), y en los ancianos. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor posible. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (p.ej. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal. (ver a continuación y sección 4.5).

Se debe advertir a los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, y en especial a los ancianos que comuniquen inmediatamente al médico cualquier síntoma abdominal infrecuente (especialmente los de sangrado gastrointestinal) durante el tratamiento y en particular en los estadios iniciales.

Se debe recomendar una precaución especial a aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos, y los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico (ver sección 4.5). Asimismo, se debe mantener cierta precaución en la administración concomitante es corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

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

Los AINEs debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, pues podrían exacerbar dicha patología (ver sección 4.8, reacciones adversas).

Riesgos cardiovasculares o cerebrovasculares

Se debe tener una precaución especial en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINEs.

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el uso de diclofenaco, sobre todo a dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos prolongados, se puede asociar a un moderado aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus).

En consecuencia, los pacientes que presenten hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas sólo deberían recibir tratamiento con diclofenaco si el médico juzga que la relación beneficio-riesgo para el paciente es favorable. Esta misma valoración debería realizarse antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos (p.ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Riesgos de reacciones cutáneas graves

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrolisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara, menor de un caso cada 10.000 pacientes en asociación con la utilización de AINEs (ver sección 4.8). Parece que los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento: la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Debe suspenderse inmediatamente la administración de diclofenaco ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

Se debe evitar la administración concomitante de diclofenaco con otros AINEs incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (Coxib).

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

Al igual que con otros antiinflamatorios no esteroideos, con diclofenaco, en casos raros, pueden aparecer reacciones alérgicas, inclusive reacciones anafilácticas o anafilactoides, aunque no haya habido exposición previa al medicamento.

Al igual que otros antiinflamatorios no esteroideos, Voltarén puede enmascarar los signos y síntomas de una infección debido a sus propiedades farmacodinámicas.

Los comprimidos gastrorresistentes de Voltarén contienen lactosa y por tanto no están recomendados en pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa grave o malabsorción de glucosa-galactosa.

Asma preexistente

En pacientes con asma, rinitis alérgica estacional, inflamación de la mucosa nasal (es decir pólipos nasales), enfermedad pulmonar obstructiva crónica o infecciones crónicas del tracto respiratorio (especialmente si están unidos a síntomas similares a la rinitis alérgica), son más frecuentes que en otros pacientes las reacciones por antiinflamatorios no esteroideos como exacerbaciones de asma (también llamado intolerancia a analgésicos/asma por analgésicos), edema de Quincke o urticaria. Por tanto se recomienda precaución especial en estos pacientes (estar preparado para emergencias). Esto también es aplicable a pacientes que son alérgicos a otras sustancias, p.ej. con reacciones cutáneas, prurito o urticaria.

Riesgos de reacciones hepáticas

Los antiinflamatorios no esteroideos, incluido el diclofenaco pueden producir una elevación de los enzimas hepáticos. Durante el tratamiento prolongado con diclofenaco debería controlarse la función hepática como medida de precaución. Si las pruebas de función hepática muestran anomalías que persisten o empeoran, si aparecen signos y síntomas clínicos de desarrollo de enfermedad hepática o si se presentan otros síntomas (p.ej. eosinofilia, rash) deberá interrumpirse el tratamiento. Puede aparecer una hepatitis sin síntomas prodrómicos. En pacientes con porfiria, diclofenaco que puede desencadenar un episodio agudo.

Efectos renales

Debido a que se han comunicado casos de retención de líquidos y edema asociado al tratamiento con AINEs, incluido el diclofenaco, se deberá tener especial precaución en los pacientes con función cardíaca o renal alteradas, antecedentes de hipertensión, en personas de edad avanzada, en los pacientes que estén siendo tratados concomitantemente con diuréticos

o con otros medicamentos que puedan afectar la función renal de forma significativa y en aquellos con depleción sustancial del volumen extracelular por cualquier causa, p.ej. en la fase pre- o postoperatoria de intervenciones quirúrgicas mayores (ver sección 4.3 Contraindicaciones). Por lo tanto, como medida cautelar, se recomienda controlar la función renal cuando se administre Voltarén en tales casos. El cese del tratamiento suele ir seguido de la recuperación hasta el estado previo al mismo.

Efectos hematológicos

Durante el tratamiento prolongado con Voltarén, es aconsejable, como con otros antiinflamatorios no esteroideos, efectuar recuentos hemáticos.

Como otros antiinflamatorios no esteroideos, Voltarén puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria. Los pacientes con problemas de hemostasia deben ser cuidadosamente controlados.

Uso en ancianos

Los ancianos sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINEs y concretamente hemorragias y perforaciones gastrointestinales que pueden ser mortales.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

- *Litio*: Si se usa concomitantemente, diclofenaco puede aumentar la concentración plasmática de litio. Se recomienda el control de los niveles séricos de litio.
- *Digoxina*: Si se usa concomitantemente, diclofenaco puede aumentar las concentraciones plasmáticas de digoxina. Se recomienda el control de los niveles séricos de digoxina.
- *Diuréticos y fármacos antihipertensivos*: Como otros antiinflamatorios no esteroideos, el uso concomitante de diclofenaco y diuréticos o fármacos antihipertensivos (p.ej. beta-bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (iECA), puede disminuir su acción antihipertensiva. Por tanto el tratamiento deberá administrarse con precaución y los pacientes, especialmente los de edad avanzada, deberán controlar periódicamente su presión arterial. Los pacientes deberán estar convenientemente hidratados y deberá considerarse el control de la función renal después de instaurar el tratamiento concomitante y de forma periódica después, particularmente en el caso de diuréticos y de iECA debido al aumento de riesgo de nefrotoxicidad. El tratamiento concomitante con fármacos ahorradores de potasio puede asociarse con una hiperpotasemia, lo cual hace necesaria la monitorización frecuente de los niveles séricos de potasio (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).
- *Otros antiinflamatorios no esteroideos y corticosteroides*: La administración simultánea de diclofenaco y otros antiinflamatorios no esteroideos o corticosteroides puede aumentar la frecuencia de aparición de efectos indeseados gastrointestinales (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).
- *Anticoagulantes*: Los AINEs pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes de tipo dicumarínico (ver sección 4.4). Los antiagregantes plaquetarios aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4)

Los corticoides también pueden aumentar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinales (ver sección 4.4)

- *Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):* pueden aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal (ver sección 4.4).
- *Antidiabéticos:* Los ensayos clínicos han demostrado que diclofenaco puede administrarse junto con antidiabéticos orales sin que influya sobre su efecto clínico. Sin embargo, se han notificado casos aislados de efectos tanto hipo- como hiperglucémicos con diclofenaco que precisaron modificar la dosis de los antidiabéticos. Por esta razón, se recomienda controlar los niveles de glucosa en sangre como medida de precaución durante el tratamiento concomitante.
- *Metotrexato:* Se recomienda precaución cuando se administren agentes antiinflamatorios no esteroideos, incluido el diclofenaco, menos de 24 horas antes o después de un tratamiento con metotrexato, ya que puede elevarse la concentración plasmática de metotrexato y, en consecuencia, aumentar la toxicidad del mismo.
- *Ciclosporina:* Diclofenaco al igual que otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos puede aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina, debido al efecto sobre las prostaglandinas renales. Por tanto, debe administrarse a dosis menores que las que se utilizarían en pacientes no tratados con ciclosporina.
- *Antibacterianos quinolónicos:* Existen informes aislados de convulsiones que pueden haber sido debidas al uso concomitante de quinolonas y antiinflamatorios no esteroideos.
- *Inhibidores potentes de CYP2C9:* se recomienda precaución cuando se prescribe diclofenaco con inhibidores potentes de CYP2C9 (como sulfínpirazona y voriconazol), que incrementan significativamente las concentraciones plasmáticas del diclofenaco debido a la inhibición del metabolismo del diclofenaco.
- *Fenitoína:* cuando se utiliza concomitantemente fenitoína con diclofenaco, se recomienda una monitorización de los niveles plasmáticos de la fenitoína, ya que se espera un aumento a la exposición de fenitoína.

4.6. Embarazo y lactancia

Embarazo

Primer y segundo trimestre de la gestación

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas, puede afectar negativamente a la gestación y/o el desarrollo del embrión feto. Datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto, malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se incrementó entre el 1% y el 1,5% aproximadamente. Parece que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. Durante el primer y segundo trimestre de la gestación, diclofenaco no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza diclofenaco una mujer que intenta quedarse embarazada o durante el primer y segundo trimestre de la gestación, la dosis y la duración del tratamiento deben reducirse lo máximo posible.

Tercer trimestre de la gestación

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

- Toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del *ductus arteriosus* e hipertensión pulmonar)
- Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo-hidroamniosis.
- Posible prolongación del tiempo de hemorragia, debido a un efecto de tipo antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas.
- Inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto (ver sección 4.3)

Consecuentemente, diclofenaco, como otros antiinflamatorios no esteroideos, está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver sección 4.3).

Lactancia

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

Fertilidad

Como con otros antiinflamatorios no esteroideos, el uso de diclofenaco puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que estén intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que estén siendo sometidas a un estudio de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

Los pacientes que experimenten trastornos visuales, mareos, vértigo, somnolencia u otros trastornos del sistema nervioso central, mientras estén en tratamiento con Voltarén deberán evitar conducir vehículos o manejar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas que se observan con más frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden producirse úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, en algunos casos mortales, especialmente en los ancianos (ver sección 4.4). También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, constipación, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se ha observado menos frecuentemente la aparición de gastritis.

Las reacciones adversas (Tabla 1) se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia: frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) incluyendo casos aislados.

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

Tabla 1

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy raras:	Trombocitopenia, leucopenia, anemia (inclusive anemia hemolítica y anemia aplásica), agranulocitosis.
Trastornos del sistema inmunológico	
Raras:	Hipersensibilidad anafiláctica y reacciones anafilactoides (inclusive hipotensión y shock).
Muy raras:	Edema angioneurótico (inclusive edema facial).
Trastornos psiquiátricos	
Muy raras:	Desorientación, depresión, insomnio, pesadillas, irritabilidad, trastornos psicóticos.
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Cefalea, mareo.
Raras:	Somnolencia.
Muy raras:	Parestesias, alteraciones de la memoria, convulsiones, ansiedad, temblor, meningitis aséptica, trastornos del gusto, accidente cerebrovascular.
Trastornos oculares	
Muy raras:	Alteraciones visuales, visión borrosa, diplopia.
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes:	Vértigo.
Muy raras:	Tinnitus, alteración del oído.
Trastornos cardíacos	
Se han notificado edema, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca en asociación con el tratamiento con AINEs.	
Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de diclofenaco especialmente en dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos de larga duración puede asociarse con un moderado aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo infarto de miocardio o ictus; ver sección 4.4).	
Muy raras:	Palpitaciones, dolor torácico, fallo cardíaco, infarto de miocardio.
Trastornos vasculares	
Muy raras:	Hipertensión, vasculitis.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Raras:	Asma (inclusive disnea).
Muy raras:	Neumonitis.
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Náuseas, vómitos, diarreas, dispepsia, dolor abdominal, flatulencia, anorexia.
Raras:	Gastritis, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, diarrea hemorrágica, melena, úlcera gástrica o intestinal (con o sin sangrado o perforación).
Muy raras:	Colitis (inclusive colitis hemorrágica y exacerbación de la colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn), estreñimiento,

	estomatitis, glositis, alteración esofágica, estenosis intestinales de tipo diafragmático, pancreatitis.
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Aumento de las transaminasas séricas.
Raras	Hepatitis con o sin ictericia, alteración hepática.
Casos aislados	Hepatitis fulminante, necrosis hepática, insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Erupción.
Raras	Urticaria.
Muy raras	Reacciones ampollosas incluyendo el Síndrome de Stevens Johnson y la necrolisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell), eccema, eritema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, pérdida de cabello, reacción de fotosensibilidad, púrpura, púrpura alérgica, prurito.
Trastornos renales y urinarios	
Muy raras	Fallo renal agudo, hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico, nefritis intersticial, necrosis papilar renal.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Raras	Edema.

4.9. Sobredosis

Síntomas

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

En caso de sobredosificación, se pueden observar los síntomas siguientes: vómitos, hemorragia gastrointestinal, diarrea, mareos, tinnitus o convulsiones. En el caso de sobredosis significativa es posible que se produzca fallo renal agudo y daño hepático.

Tratamiento

Las medidas terapéuticas a tomar en caso de sobredosis aguda con AINEs, incluido el diclofenaco, consisten en medidas de apoyo y tratamiento sintomático. Estas medidas se deben aplicar en el caso de complicaciones como hipotensión, fallo renal, convulsiones, trastorno gastrointestinal y depresión respiratoria.

Las medidas especiales como diuresis forzada, diálisis o hemoperfusión son probablemente poco útiles para eliminar los AINEs, incluido el diclofenaco, debido a su elevada tasa de fijación proteica y a su extenso metabolismo.

Tras la ingestión de una sobredosis potencialmente tóxica, se deberá considerar la administración de carbón activado y la descontaminación gástrica (p.ej. vómitos, lavado gástrico) tras la ingestión de una sobredosis que ponga en peligro la vida del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico (Código ATC):

M01AB05, Productos antiinflamatorios y antirreumáticos, no esteroideos, derivados del ácido acético y sustancias relacionadas.

Mecanismo de acción

Diclofenaco sódico, sustancia activa de Voltarén, es un compuesto no esteroideo con marcadas propiedades, antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. La inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas, que ha sido demostrada experimentalmente, se considera que tiene una importante relación con su mecanismo de acción. Las prostaglandinas desempeñan un papel esencial en la aparición de la inflamación, del dolor y de la fiebre.

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

Efectos farmacodinámicos

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

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

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Diclofenaco se absorbe completamente a partir de los comprimidos gastroresistentes tras su paso por el estómago. Aunque la absorción es rápida, su efecto se retrasa debido al recubrimiento entérico del comprimido.

La concentración plasmática máxima media de 1.5 microgramos/ml (5 micromol/l) se alcanza en promedio a las dos horas de la ingestión de un comprimido de 50 mg. Tras la ingestión de un comprimido con o después de una comida, su paso a través del estómago es más lento que cuando se toma antes, pero la cantidad de sustancia activa absorbida permanece inalterada.

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

Las concentraciones plasmáticas son directamente proporcionales a la dosis, tanto para Voltarén comprimidos gastroresistentes y supositorios como para Voltarén Retard.

Dado que aproximadamente la mitad de la sustancia activa sufre un efecto de primer paso hepático, tras administración oral o rectal, el área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) es aproximadamente la mitad de la obtenida tras administración de la misma dosis por vía parenteral.

El perfil farmacocinético permanece inalterado tras la administración repetida. No se produce acumulación siempre que se respeten los intervalos de dosificación recomendados.

Distribución

El diclofenaco se fija en un 99.7% a proteínas plasmáticas, principalmente a albúmina (99.4%). El volumen aparente de distribución calculado es de 0.12-0.17 l/kg.

El diclofenaco pasa al líquido sinovial, obteniéndose las concentraciones máximas a las 2-4 horas de haberse alcanzado los valores plasmáticos máximos. La semivida aparente de eliminación a partir del líquido sinovial es de 3-6 horas. Dos horas después de alcanzar las

concentraciones plasmáticas máximas, las concentraciones de sustancia activa son ya más elevadas en el líquido sinovial que en plasma y se mantienen más altas durante 12 horas.

Metabolismo

La biotransformación del diclofenaco tiene lugar parte por glucuronidación de la molécula intacta, pero principalmente por hidroxilación simple y múltiple y metoxilación, dando lugar a varios metabolitos fenólicos (3'-hidroxi-, 4'-hidroxi-, 5-hidroxi-, 4'5-dihidroxi- y 3'-hidroxi-4'-metoxidiclofenaco), la mayoría de los cuales se convierten en gran parte en conjugados glucurónidos. Dos de estos metabolitos fenólicos son biológicamente activos pero en mucho menor grado que el diclofenaco.

Eliminación

El aclaramiento sistémico total del diclofenaco del plasma es de 263 ± 56 ml/min. La semivida terminal en plasma es de 1-2 horas. Cuatro de los metabolitos, incluyendo los dos activos tienen también semividas plasmáticas cortas de 1-3 horas. Uno de los metabolitos, el 3'-hidroxi-4'-metoxidiclofenaco tiene una semivida plasmática mucho más larga, sin embargo, este metabolito es prácticamente inactivo.

Aproximadamente el 60% de la dosis administrada se excreta con la orina como conjugado glucurónido de la molécula intacta y como metabolitos, la mayoría de los cuales son también convertidos a conjugados glucurónidos. Menos del 1% se excreta como sustancia inalterada. El resto de la dosis se elimina en forma de metabolitos a través de la bilis con las heces.

Características en pacientes

No se han observado diferencias relevantes en la absorción, metabolismo y excreción en función de la edad.

En pacientes con trastornos renales, no se ha observado acumulación de sustancia activa inalterada, a partir de la cinética de dosis única, cuando se aplica la pauta posológica usual. Con un aclaramiento de creatinina <10 ml/min, los niveles plasmáticos calculados en estado estacionario de los metabolitos hidroxilados son unas cuatro veces más elevados que en sujetos sanos. Sin embargo, los metabolitos se excretan finalmente a través de la bilis.

En presencia de hepatitis crónica o cirrosis no descompensada, la cinética del diclofenaco no se ve afectada.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos obtenidos de estudios de toxicidad aguda y repetida, así como de estudios de genotoxicidad y cancerogénesis parecen indicar que el diclofenaco no presenta un riesgo específico para humanos a las dosis terapéuticas utilizadas. No hubo evidencia de potencial teratogénico de diclofenaco en ratones, ratas o conejos. Sin embargo, Diclofenaco puede afectar negativamente a la gestación y/o desarrollo del embrión/ feto en mujeres (ver apartado 4.6 embarazo).

Diclofenaco no influyó en la fertilidad de los animales genitores (ratas) ni en el desarrollo pre-, peri- y postnatal de las crías. Sin embargo el diclofenaco puede alterar la fertilidad en mujeres (ver apartado de fertilidad 4.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Acido silícico coloidal
Celulosa microcristalina
Lactosa
Almidón de maíz
Polivinilpirrolidona
Estearato de magnesio
Carboximetilalmidón sódico
Hidroxipropil-metilcelulosa
Óxido de hierro amarillo
Óxido de hierro rojo
Dióxido de titanio
Poliésteres acrílicos dispersos
Polietilenglicol
Emulsión antiespumante
Talco
Aceite de ricino hidrogenado.

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito

6.3. Período de validez

5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase con 40 comprimidos gastrorresistentes. Envase blister de Alu/PVC/PE/PVDC

6.6. Instrucciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 - Barcelona

8. NUMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

55.005

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACION / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

21.12.79 / 31.01.07

10. FECHA DE LA APROBACIÓN/REVISIÓN DE LA FICHA TÉCNICA

Mayo 2011.