



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **3525**

BUENOS AIRES, 17 MAY 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003584-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada VOLTAREN FORTE / DICLOFENAC SODICO – FOSFATO DE CODEINA, Forma farmacéutica y concentración: comprimidos recubiertos - 50mg, aprobada por Certificado N° 46.872.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°  
**3525**

Que a fojas 155 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada VOLTAREN FORTE / DICLOFENAC SODICO- FOSFATO DE CODEINA, Forma farmacéutica y concentración: comprimidos recubiertos - 50mg, aprobada por Certificado N° 46.872 y Disposición N° 0843/98, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 19 a 63.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0843/98 los prospectos autorizados por las fojas 19 a 33, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **3525**

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 46.872 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-003584-11-1

DISPOSICION N° **3525**

m.b.

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

## ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**3525**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46.872 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: VOLTAREN FORTE / DICLOFENAC SODICO – FOSFATO DE CODEINA, Forma farmacéutica y concentración: comprimidos recubiertos - 50mg, Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0843/98, Tramitado por expediente N° 1-0047-0000-011066-97-4.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 340/00.-	Prospectos de fojas 19 a 63, corresponde desglosar de fojas 19 a 33.-----

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

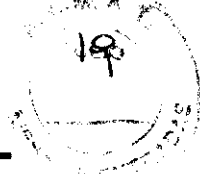
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 46.872 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....17 MAY, 2011.....

Expediente N° 1-0047-0000-003584-11-1

DISPOSICIÓN N° **3525**

m.b.

DR. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

**VOLTAREN FORTE®**  
**DICLOFENACO SODICO**  
**FOSFATO DE CODEINA**

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada. Estup. Lista III

Industria Brasileña

**FORMULA**

Cada comprimido recubierto contiene:

Diclofenaco sódico..... 50 mg

Fosfato de codeína-hemihidrato ..... 50 mg

Excipientes: fosfato ácido de calcio dihidrato, almidón de maíz, dióxido de silicio coloidal, hidroxipropilcelulosa, carboximetil almidón sódico, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, cetomacrogol, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo.....C.S.

**ACCION TERAPEUTICA**

Analgésico. Grupo farmacoterapéutico: analgésicos opioides, combinación. Código ATC: N02AA59.

**INDICACIONES**

Para el tratamiento a corto plazo (máximo 2 semanas) de:

- Dolor intenso causado por inflamación en enfermedades degenerativas articulares (por ejemplo: artrosis de rodilla).
- Dolores intensos después de intervenciones quirúrgicas.
- Dolores tumorales, especialmente en el caso de afecciones esqueléticas o de edema peritumoral inflamatorio.

**CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES**

**Acción Farmacológica**

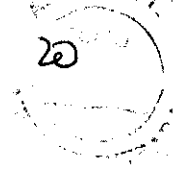
Voltarén Forte® es la combinación de diclofenaco sódico de liberación rápida, un analgésico/antiinflamatorio muy eficaz, y de fosfato de codeína, un analgésico de acción fundamentalmente central.

**Modo de acción**

*Diclofenaco sódico*

Voltarén Forte® contiene diclofenaco sódico, un compuesto no esteroide (AINE), con notables propiedades antirreumáticas, antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Se considera que el modo de acción fundamental es la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, que ha sido demostrada experimentalmente. Las prostaglandinas desempeñan una función importante en la patogenia de la inflamación, el dolor y la fiebre.

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elisa Grossa  
Cto. Directora Técnica - M.N. 15.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Aptoderada



*In vitro*, el diclofenaco sódico no suprime la biosíntesis de proteoglucanos en el cartílago en concentraciones equivalentes a las que se alcanzan en el ser humano.

#### *Fosfato de codeína*

La codeína inhibe las fibras aferentes del dolor en diversos niveles del sistema nervioso central mediante la inhibición de la liberación de neurotransmisores y la activación de las vías inhibitorias. Los efectos se deben, en parte, a los metabolitos de morfina.

Debido a los diferentes modos de acción de los dos componentes de esta combinación, existe un efecto analgésico aditivo, y por lo tanto Voltarén Forte® es particularmente adecuado para el tratamiento de dolores severos y muy severos en la artropatía degenerativa, después de procedimientos quirúrgicos y en enfermedades malignas.

#### **Efectos farmacodinámicos**

En las enfermedades reumáticas, las propiedades antiinflamatorias y analgésicas del diclofenaco dan lugar a una respuesta clínica caracterizada por un alivio notable de signos y síntomas como el dolor en reposo, el dolor que se produce con el movimiento, la rigidez matutina y la inflamación articular, así como por una mejoría funcional.

En afecciones inflamatorias postraumáticas y postoperatorias, el diclofenaco alivia rápidamente el dolor espontáneo y el dolor provocado por el movimiento, y reduce la tumefacción inflamatoria y el edema de las heridas.

En los ensayos clínicos, se ha observado también que el diclofenaco tiene un efecto analgésico pronunciado en el dolor moderado e intenso de origen no reumático.

Para evaluar la eficacia clínica y la tolerabilidad de Voltarén Forte® en el tratamiento del dolor de la artropatía degenerativa (por ejemplo, de la gonartrosis), se realizó un estudio multicéntrico con doble ciego, aleatorizado, con tratamiento activo de referencia y grupos paralelos, en 238 pacientes con dolor intenso por gonartrosis descompensada. El objetivo principal del estudio era demostrar la superioridad de Voltarén Forte® (un comprimido 3 veces al día) en comparación con el diclofenaco administrado solo (50 mg 3 veces al día) en cuanto al tiempo transcurrido hasta el inicio de la eficacia, definida como una reducción de la intensidad del dolor de un mínimo del 30% del dolor máximo. El tratamiento fue satisfactorio en el día 1 en el 24,8% de los pacientes tratados con Voltarén Forte®, en comparación con el 19,3% de los pacientes del grupo de referencia del diclofenaco. Esta diferencia del tratamiento estadísticamente significativa aumentó en el día 6 hasta el 61,8% en el grupo tratado con Voltarén Forte®, en comparación con el 51,6% en el grupo que recibió el diclofenaco.

El análisis de las reacciones adversas en el estudio indicó que el número de reacciones adversas fue mayor en el grupo de Voltarén Forte® que en el grupo del diclofenaco (34% y 19% de los pacientes, respectivamente), así como la tasa de suspensión del tratamiento debido a reacciones adversas (5,3% y 0,9% de los pacientes, respectivamente). Las reacciones adversas más frecuentes fueron principalmente las gastrointestinales, seguidas por los síntomas del sistema nervioso central, los síntomas físicos generales y los síntomas musculares y articulares

#### **Farmacocinética**

##### ***Diclofenaco sódico:***

##### **Absorción**

Novartis Argentina S.A.  
Parr. Else Grossa  
Co-Dirección Técnica - M.N. 15.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

En Voltarén Forte®, el diclofenaco sódico es una formulación de liberación inmediata. Después de la administración oral de Voltarén Forte®, la concentración plasmática máxima se alcanza, por término medio, al cabo de una hora.

Dado que aproximadamente la mitad del diclofenaco se metaboliza durante este primer paso a través del hígado (efecto de "primer paso"), el área bajo la curva de la concentración (ABC) después de la administración oral es aproximadamente la mitad que después de administrar una dosis parenteral equivalente.

El comportamiento farmacocinético no cambia tras la administración repetida. No se produce acumulación del fármaco siempre y cuando se observen los intervalos posológicos recomendados.

### Distribución

El 99,7 % del diclofenaco se une a las proteínas séricas, principalmente a la albúmina (99,4 %). El volumen de distribución aparente calculado es de 0,12 L/Kg a 0,17 L/Kg.

El diclofenaco entra en el líquido sinovial, donde se obtienen concentraciones máximas entre 2 y 4 horas después de que se hayan alcanzado las concentraciones plasmáticas máximas. La vida media de eliminación aparente del líquido sinovial es de 3 a 6 horas. Dos horas después de alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas, las concentraciones del principio activo ya son mayores en el líquido sinovial que en el plasma, y se mantienen más elevadas durante un período de hasta 12 horas.

### Biotransformación

La biotransformación del diclofenaco se produce en parte por glucuronidación del fármaco intacto, pero principalmente por hidroxilación simple y múltiple y metoxilación, lo que da lugar a diversos metabolitos fenólicos (3'-hidroxi-4'-hidroxi-,5-hidroxi-4',5-dihidroxi-diclofenaco y 3'-hidroxi-4'-metoxi-diclofenaco), la mayoría de los cuales se convierten en conjugados glucurónidos. Dos de estos metabolitos fenólicos son biológicamente activos, aunque en mucho menor grado que el diclofenaco.

### Eliminación

La eliminación del diclofenaco del plasma se produce con una depuración de  $263 \pm 56$  mL/min.

El tiempo medio de eliminación es de 1 a 2 horas. La depuración sistémica total del diclofenaco del plasma es de  $263 \pm 56$  mL/min (valor medio  $\pm$  DE). La vida media terminal en plasma es de 1 a 2 horas. Cuatro de los metabolitos, incluidos los dos activos, también tienen vidas media plasmáticas breves, de 1 a 3 horas. Un metabolito, el 3'-hidroxi-4'-metoxi-diclofenaco tiene una vida media plasmática mucho mayor. Sin embargo, este metabolito es prácticamente inactivo.

Cerca del 60% de la dosis administrada se excreta en la orina en forma de conjugado glucurónido del fármaco inalterado y como metabolitos, la mayoría de los cuales también se convierten en conjugados glucurónidos. Menos del 1% se excreta como fármaco inalterado. El resto de la dosis se elimina como metabolitos en la bilis y las heces.

### Características en los pacientes

No se han observado diferencias importantes atribuibles a la edad en lo que respecta a la absorción, el metabolismo o la excreción del fármaco.

En los pacientes que sufren de insuficiencia renal, la cinética tras administrar dosis únicas no permite inferir que exista una acumulación del principio activo inalterado cuando se aplica el esquema posológico habitual. Cuando el aclaramiento de creatinina es  $< 10$  mL/min, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de los

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
30 Durack en Florida - M.N. 15.575  
Ofic. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada





hidroximetabolitos son unas 4 veces superiores a las observadas en individuos normales. Sin embargo, los metabolitos se eliminan finalmente en la bilis.

En los pacientes que padecen hepatitis crónica o cirrosis no descompensada, la cinética y el metabolismo del diclofenaco son iguales a los que se observan en pacientes sin hepatopatías.

### **Fosfato de codeína:**

#### **Absorción**

La codeína se absorbe rápidamente después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta después de la administración oral es del 70% por término medio.

La concentración plasmática máxima (cerca de 93 ng/mL) se alcanzó aproximadamente 1 hora después (dosis oral de 60 mg de codeína base en 11 pacientes jóvenes de sexo masculino).

#### **Distribución**

La unión a las proteínas se encuentra por debajo del 10%.

#### **Metabolismo**

La codeína se metaboliza principalmente en el hígado con grandes diferencias interindividuales. Los metabolitos principales en el plasma son la morfina, la norcodeína y los conjugados de morfina y codeína, ubicándose las concentraciones de los conjugados considerablemente por encima de las sustancias activas.

#### **Eliminación**

La vida media de eliminación de codeína en adultos sanos es de 3 a 5 horas, en pacientes con insuficiencia renal entre 9 y 18 horas. También con la edad la eliminación se hace más lenta.

La eliminación se produce fundamentalmente por orina en forma de conjugados de morfina y codeína. Aproximadamente un 10% de la codeína es excretada en forma inalterada.

#### **Embarazo y lactancia**

La codeína pasa a la circulación fetal.

Tras la ingestión de altas dosis de codeína se alcanzan concentraciones farmacológicamente importantes en la leche materna.

#### **Estudios farmacocinéticos clínicos**

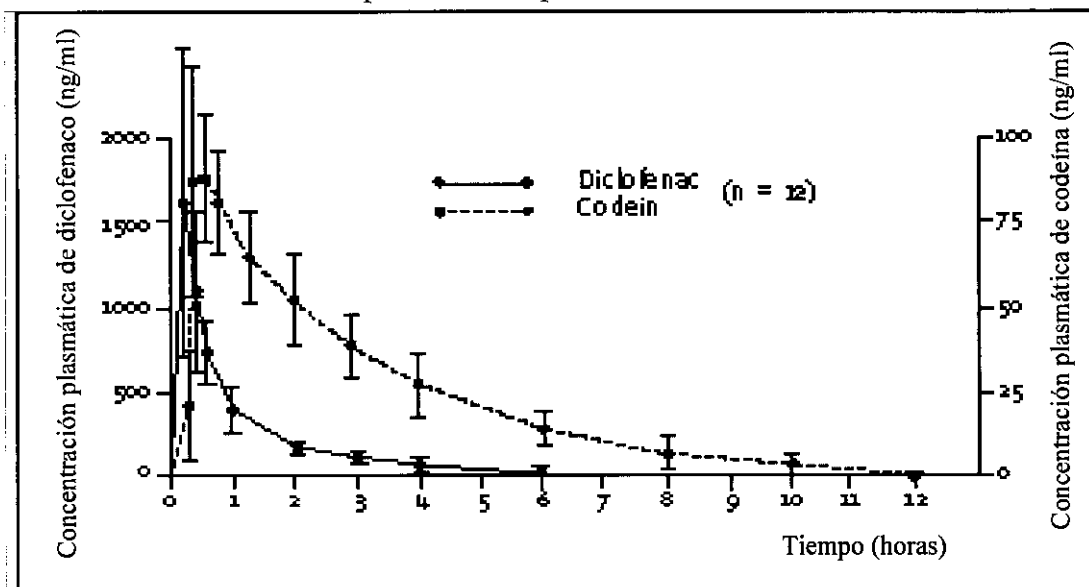
En 1994 se llevó a cabo un estudio de la biodisponibilidad en 12 voluntarios después de la administración oral de Voltarén Forte® 50 mg/50 mg, comprimidos recubiertos de diclofenaco y codeína (Tabla 1).

Tabla 1

	<b>Diclofenaco</b>	<b>Codeína</b>
Concentración plasmática máxima ( $C_{máx}$ ) (ng/mL):	1778,5 ± 702	101,3 ± 22
Tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración plasmática máxima ( $t_{máx}$ ):	22,8 min	40,2 min
Área bajo la curva de la concentración respecto al tiempo (ABC):	1336,6 ± 344	297,7 ± 60

Se especifica como media e intervalo.

Figura 1. Curvas de la concentración plasmática media de diclofenaco y codeína en gráficos de la concentración respecto al tiempo



## DATOS DE TOXICIDAD PRECLINICA

### a) Toxicidad aguda

Los datos preclínicos de los estudios de la toxicidad con dosis únicas de diclofenaco no revelaron que existieran riesgos específicos para el ser humano con las dosis terapéuticas previstas. En experimentos de la toxicidad con dosis únicas realizados en diversas especies de animales, se determinó que la  $DL_{50}$  por vía oral de la codeína es de 237 mg/Kg a 640 mg/Kg. Clínicamente, es probable que una dosis total de 0,5 g a 1 g de codeína provoque síntomas tóxicos en adultos y que dosis de 2 mg/Kg de codeína base causen dichos síntomas en los niños.

En estudios de la  $DL_{50}$  y de la potenciación por vía oral con dosis únicas realizados con Voltarén Forte® en ratones, ratas y monos, se registraron úlceras perforadas, adherencias en el abdomen y hemorragia de la mucosa gástrica.

### b) Toxicidad crónica

Los datos preclínicos de los estudios de la toxicidad con dosis repetidas de diclofenaco no revelaron que existieran riesgos específicos para el ser humano con las dosis terapéuticas previstas. Se estudió la toxicidad crónica del diclofenaco en ratas, perros y monos. En el intervalo tóxico —que varió según las especies, con dosis de 0,5 mg/Kg a 2,0 mg/Kg— se produjeron úlceras del tubo digestivo y las secuelas asociadas, como peritonitis, anemia y leucocitosis.

Los estudios de la toxicidad subcrónica y crónica con Voltarén Forte® que se realizaron en ratas con dosis orales de 1,2 mg/Kg y 4 mg/Kg no causaron la muerte ni síntomas obvios, como tampoco cambios bioquímicos o hematológicos. Al administrar a ratas dosis orales de 6 mg o 12 mg de Voltarén Forte® por kilo de peso, se observaron síntomas clínicos y cambios bioquímicos, hematológicos y anatomopatológicos que se asociaron a la formación de úlceras pépticas, cuyo desenlace fue en algunos casos mortal.

Además, en varias ratas macho que recibieron dosis orales de Voltarén Forte® de 12 mg/Kg, se produjo una proliferación celular leve en la glándula mamaria.

En experimentos realizados en animales se observó un aumento de los efectos irritantes gastrointestinales de la combinación de fármacos en comparación con la administración de cada uno de ellos por separado.

#### c) Potencial mutágeno y carcinógeno

Los datos preclínicos de los estudios de la genotoxicidad, mutagenia y carcinogenia con el diclofenaco no revelaron que existieran riesgos específicos para el ser humano con las dosis terapéuticas previstas. El fosfato de codeína no fue mutágeno en ninguna de las cuatro cepas de *Salmonella typhimurium*, con o sin enzimas de activación metabólica S9. En los ensayos citogenéticos con cultivos de células de ovario de hámster chino, el fosfato de codeína indujo aumentos proporcionales a la dosis de los intercambios de cromátides hermanas, con y sin S9, sólo con concentraciones que causaron un retraso del ciclo celular. No se observó ninguna inducción de aberraciones cromosómicas en cultivos de células de ovario de hámster chino tratadas con fosfato de codeína, con o sin S9

Los estudios a largo plazo realizados en ratas y ratones no han mostrado indicio alguno de que la codeína sea potencialmente carcinógena. En ratones, se observó una hiperplasia del epitelio folicular de la glándula tiroidea que aumentaba de forma proporcional a la dosis.

#### d) Toxicidad en la función reproductora

No hay pruebas de que el diclofenaco tenga potencial teratógeno en ratones, ratas o conejos.

En las ratas, el diclofenaco no influyó en la fecundidad de los progenitores. Tampoco afectó al desarrollo prenatal, perinatal y posnatal de las crías.

En cuanto a la codeína, la frecuencia de malformaciones no aumentó significativamente en las crías de ratones, ratas o hámsters tratados durante la gestación con codeína en dosis equivalentes a 15 a 125, 2 a 25 y 4 a 75 veces superiores a las que suelen emplearse en el ser humano. No se ha evaluado la toxicidad en la función reproductora de la combinación de ambos fármacos.

### POSOLOGIA /DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

La dosificación depende de la severidad de la enfermedad. Cada dosis debe tomarse después de que hayan transcurrido al menos 6 horas desde la anterior.

Voltarén Forte® debe ser administrado para el tratamiento a corto plazo (máximo de 2 semanas). La duración del tratamiento será determinada por el médico tratante.

Como recomendación general, la dosis tiene que ajustarse individualmente y se debe administrar la dosis eficaz mínima durante el menor tiempo posible.

#### Posología

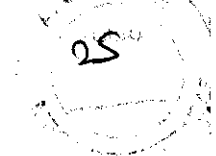
##### Adultos

El rango de dosis recomendado en adultos es entre 1 y 3 comprimidos recubiertos por día (correspondiendo a dosis diaria de 50-150 mg de diclofenaco sódico y fosfato de codeína).

La dosis diaria máxima es de 3 comprimidos recubiertos de Voltarén Forte®, correspondientes a 150 mg de diclofenaco sódico y 150 mg de fosfato de codeína.

##### Pacientes pediátricos

Está contraindicado el uso de Voltarén Forte® en niños y adolescentes (ver "CONTRAINDICACIONES").



### **Forma de administración**

Los comprimidos deben tragarse enteros con algún líquido, a ser posible antes de las comidas, y no se deben partir ni masticar.

Tomar la dosis después de una comida puede retrasar la absorción de los principios activos hacia la sangre.

### **CONTRAINDICACIONES**

No deberá administrarse Voltarén Forte® en los casos de:

- Hipersensibilidad conocida a las sustancias activas diclofenaco sódico y/o codeína o a cualquiera de los excipientes.
- Como ocurre con otros antiinflamatorios no esteroides (AINEs), el diclofenaco también está contraindicado en pacientes en los que el ácido acetilsalicílico u otros medicamentos con efecto inhibidor de la síntesis de prostaglandinas hayan producido ataques de asma, reacciones cutáneas o rinitis aguda.
- Úlcera, hemorragia o perforación gástrica o intestinal activa.
- Insuficiencia hepática, renal o cardíaca grave (ver "ADVERTENCIAS").
- Crisis asmáticas agudas
- Neumonía
- Coma
- Durante el embarazo (ver "Embarazo y Lactancia")
- Insuficiencia respiratoria

Voltarén Forte® está contraindicado en niños y adolescentes, dado que se dispone de datos insuficientes.

### **ADVERTENCIAS**

Voltarén Forte® contiene una formulación de liberación rápida de diclofenaco como parte de un tratamiento combinado. Puede observarse un aumento de la intolerancia gastrointestinal con esta forma farmacéutica, en particular en combinación con la codeína, por lo que es preciso realizar un control médico minucioso. La administración no debe prolongarse durante más de 2 semanas, que es la duración máxima.

Con todos los AINEs, incluido el diclofenaco, se han registrado casos de hemorragia, úlcera o perforación gastrointestinal, que pueden ser mortales y pueden producirse en cualquier momento del tratamiento, con o sin síntomas de alerta o antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves. Generalmente tienen consecuencias más graves en los ancianos. Si se produce una hemorragia o úlcera gastrointestinal en un paciente que reciba diclofenaco, se interrumpirá la administración del medicamento.

Se han registrado casos muy raros de reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, como la dermatitis exfoliativa, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, asociadas al uso de AINEs, incluido el diclofenaco (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Los pacientes parecen tener más riesgo de sufrir estas reacciones al principio del tratamiento; en la mayoría de los casos la reacción comienza en el primer mes de tratamiento. Se debe interrumpir la administración del diclofenaco en cuanto aparezcan erupciones cutáneas, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Como ocurre con otros AINEs, también pueden producirse en raras ocasiones reacciones alérgicas, incluidas las reacciones anafilácticas o anafilactoides, sin antecedentes de exposición anterior al diclofenaco.

Al igual que sucede con otros AINEs, el diclofenaco puede enmascarar los signos y síntomas de infección debido a sus propiedades farmacodinámicas.

Voltarén Forte® deberá administrarse solamente bajo una estricta evaluación de la relación riesgo-beneficio:

- en el caso de dependencia de opioides;
- en los casos de trastornos del conocimiento;
- en estados de gran compresión cerebral;
- con la administración concomitante de inhibidores de la MAO.

## PRECAUCIONES

### Generales

Se evitará el uso concomitante del diclofenaco con otros AINEs sistémicos, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2, debido a que no se ha demostrado que existan beneficios sinérgicos y a la posibilidad de reacciones adversas aditivas.[1]

### Asma preexistente

En pacientes que sufran asma, rinitis alérgica primaveral, edema de la mucosa nasal (es decir, pólipos nasales), enfermedades pulmonares obstructivas crónicas o infecciones crónicas de las vías respiratorias (en especial si se relacionan con síntomas similares a los de la rinitis alérgica), las reacciones bajo tratamiento con AINEs —como las crisis asmáticas (denominadas intolerancia a los analgésicos o asma por analgésicos), el edema de Quincke o la urticaria— son más frecuentes que en otros pacientes. Por consiguiente, se recomienda tener mucha precaución con tales enfermos (preparación para una emergencia). Esto se aplica también a los pacientes que son alérgicos a otros fármacos, por ejemplo, los que presentan reacciones cutáneas, prurito o urticaria.

### Efectos gastrointestinales

Como ocurre con todos los AINEs, incluido el diclofenaco, es indispensable realizar un control médico estrecho y actuar con especial cautela cuando se recete diclofenaco a pacientes que presentan síntomas de trastornos gastrointestinales o que tienen antecedentes indicativos de úlceras, hemorragias o perforaciones gástricas o intestinales (ver "REACCIONES ADVERSAS"). El riesgo de hemorragia gastrointestinal es mayor con dosis crecientes de AINEs y en pacientes con antecedentes de úlcera, en particular si se complicó con hemorragia o perforación y en los ancianos.

Para reducir el riesgo de toxicidad gastrointestinal en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si se complicó con hemorragia o perforación y en los ancianos, se iniciará el tratamiento y se mantendrá utilizando la dosis eficaz mínima.

Se planteará el tratamiento combinado con fármacos protectores (por ejemplo, inhibidores de la bomba de protones o misoprostol) en estos pacientes, así como en aquellos que precisen el uso concomitante de medicamentos que contengan dosis bajas de ácido acetilsalicílico (aspirina) u otros medicamentos que probablemente aumentan el riesgo de padecer problemas gastrointestinales.

Los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, en particular los ancianos, deberán notificar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente la hemorragia

gastrointestinal). Se recomienda actuar con cautela con los pacientes que reciban concomitantemente medicamentos que pueden aumentar el riesgo de úlceras o hemorragias, como los corticoesteroides sistémicos, anticoagulantes, antiplaquetarios o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ver "Interacciones").

También se debe tener precaución y realizar un control médico riguroso en los pacientes que padecen colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, ya que su enfermedad puede empeorar (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Se tendrá cuidado al tratar a los pacientes después de una colecistectomía. Como resultado de la contracción del esfínter de Oddi, pueden aparecer síntomas similares a los del infarto de miocardio o pueden aumentar los síntomas de una pancreatitis existente.

### Efectos hepáticos

Es necesario un control médico riguroso cuando se receta diclofenaco a pacientes con disfunción hepática, ya que su afección puede empeorar.

Como ocurre con otros AINEs, con el diclofenaco pueden aumentar los valores de una o más enzimas hepáticas. Durante el tratamiento prolongado con diclofenaco, está indicado controlar regularmente la función hepática como medida de precaución. La administración de diclofenaco se interrumpirá si los valores anormales en las pruebas de función hepática persisten o empeoran, si aparecen signos o síntomas clínicos compatibles con una hepatopatía o si se producen otras manifestaciones, como eosinofilia o erupción. Con el uso de diclofenaco puede producirse una hepatitis sin síntomas prodrómicos.

Se recomienda tener precaución cuando se use el diclofenaco en pacientes con porfiria hepática, ya que puede desencadenar una crisis.

### Efectos renales

Dado que se han registrado casos de retención de líquidos y edema asociados al tratamiento con AINEs, incluido el diclofenaco, se tendrá especial precaución en los pacientes con insuficiencia cardíaca o renal, antecedentes de hipertensión, ancianos, pacientes que reciben tratamiento concomitante con diuréticos o medicamentos que afectan notablemente la función renal, así como en los pacientes con una reducción sustancial del volumen extracelular por cualquier causa, por ejemplo, antes o después de una intervención de cirugía mayor (ver "CONTRAINDICACIONES"). En tales casos, se recomienda controlar la función renal como medida de precaución cuando se use el diclofenaco. Generalmente, tras suspender la administración se recupera el estado previo al tratamiento.

### Efectos hematológicos

Se recomienda controlar el hemograma durante el tratamiento prolongado con diclofenaco, tal como se procede con otros AINEs.

Como ocurre con otros AINEs, el diclofenaco puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria. Se controlará estrechamente a los pacientes que presenten defectos de la hemostasia.

### Pacientes ancianos (de 65 años de edad y mayores)

Esta indicado tener precaución en pacientes ancianos dado a posibles condiciones médicas pre-existentes. En particular, se recomienda utilizar la dosis eficaz mínima en pacientes ancianos que estén débiles o pesen poco.

Novartis Argentina S.A.  
Buenos Aires, Argentina  
Calle Desobediencia 1500 - P.B. 15.875  
Buenos Aires, Argentina  
Registro Nacional de Medicamentos

## Dependencia

Como ocurre con los preparados de codeína, el uso a largo plazo de Voltarén Forte® conlleva el riesgo de dependencia. También existe tolerancia cruzada con otros opioides.

En caso de dependencia a opioides preexistente (también en pacientes en remisión), cabe esperar una recaída rápida. Los adictos a la heroína consideran que la codeína es una sustancia sustitutiva. Las personas con dependencia del alcohol y de los sedantes también son propensas a abusar y depender de la codeína.

## CYP2D6

Dada la variabilidad genética de CYP2D6, incluso dosis terapéuticas de codeína pueden hacer que aumente la formación de metabolitos morfínicos activos, con los consiguientes signos clínicos de sobredosis de morfina (ver "SOBREDOSIFICACION"). Por consiguiente, al iniciar el tratamiento se debe controlar la reacción de cada paciente a la medicación, con el fin de reconocer rápidamente cualquier sobredosis relativa. Esto es particularmente importante en los ancianos, en los pacientes con disminución de la función renal y en aquellos que padecen trastornos de la función respiratoria (riesgo de edema pulmonar).[3]

## Interacciones

*Litio:* en el caso de administración simultánea el diclofenaco puede aumentar la concentración en la sangre de litio.

*Digoxina:* el diclofenaco puede aumentar las concentraciones plasmáticas de digoxina cuando se usan simultáneamente. Es aconsejable controlar la concentración sérica de digoxina.

*Diuréticos/antihipertensivos:* Al igual que ocurre con otros AINEs, el uso concomitante de diclofenaco con diuréticos y antihipertensores (por ejemplo, betabloqueantes, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [ECA]) puede reducir su efecto antihipertensivo. Por consiguiente, dicha combinación se administrará con precaución y se controlará periódicamente la tensión arterial de los pacientes, en especial los ancianos. Los pacientes deben estar bien hidratados, y se prestará atención al control de la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante y posteriormente de forma periódica, en particular en el caso de los diuréticos y los inhibidores de la ECA, debido al mayor riesgo de nefrotoxicidad. El tratamiento concurrente con fármacos ahorradores de potasio puede asociarse a un aumento de la concentración sérica de potasio, que por tanto deberá determinarse frecuentemente.

Otros AINES y corticoesteroides: la administración concomitante de diclofenaco y otros AINES sistémicos o corticoesteroides puede incrementar la frecuencia de los efectos adversos gastrointestinales (Ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

*Anticoagulantes y antiplaquetarios:* Se precisa actuar con precaución, dado que la administración concomitante puede aumentar el riesgo de hemorragia (ver "PRECAUCIONES"). A pesar de que los estudios clínicos no muestran indicios de que el diclofenaco ejerza influencia sobre el efecto de los medicamentos inhibitorios de la coagulación sanguínea, existen informes aislados referidos a un incremento del riesgo de hemorragia en el caso de administración simultánea de diclofenaco y medicamentos inhibitorios de la coagulación sanguínea. Por tal motivo se recomienda realizar un control estricto de estos pacientes.



*Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):* La administración concomitante de AINEs y de ISRS puede aumentar el riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver "PRECAUCIONES").

*Antidiabéticos:* Estudios clínicos han demostrado que el diclofenaco puede ser administrado junto con antidiabéticos orales sin afectar su efecto clínico. En forma aislada se informó acerca de efectos hipo- e hiperglucémicos después de la administración de diclofenaco, que hicieron necesaria un ajuste de la dosificación de los antidiabéticos. Por esta razón, se recomienda controlar la glucemia como medida de precaución durante el tratamiento concomitante.

*Metotrexato:* Deberá tenerse precaución cuando los AINEs sean utilizados menos de 24 horas antes o después de la administración de metotrexato, debido a que la concentración de metotrexato puede aumentar en la sangre y con ello puede incrementarse su efecto tóxico.

*Ciclosporina:* El diclofenaco, al igual que otros AINEs, puede aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina debido al efecto sobre las prostaglandinas renales. Por consiguiente, se debe administrar en dosis menores que las que se utilizarían en pacientes que no reciben ciclosporina.

*Antibióticos quinolónicos:* en forma aislada se informó acerca de convulsiones, que probablemente se debían a la utilización simultánea de quinolonas y antiinflamatorios no esteroides.

*Inhibidores potentes de CYP2C9:* Se deberá tener precaución con la administración simultánea de Voltarén forte con drogas inhibitoras potentes de CYP2C9 (tales como sulfpirazona y voriconazol), lo cual puede resultar en un aumento significativo del pico de concentración plasmática y un aumento en la exposición a diclofenac debido a una inhibición del metabolismo de la droga.

*Fenitoína:* Cuando se administra en forma simultánea fenitoína con diclofenac, se deberá monitorear la concentración plasmática de la fenitoína dado que puede ocurrir un aumento de la exposición a la fenitoína.

*Antidepresivos:* La administración concurrente con inhibidores de la MAO, como la tranilcipromina, puede aumentar los efectos nerviosos centrales y causar otras reacciones adversas hasta un grado impredecible. Por consiguiente, Voltarén Forte® no comenzará a utilizarse hasta que hayan transcurrido 2 semanas después de la conclusión de cualquier tratamiento con inhibidores de la MAO.

La depresión respiratoria que causa la codeína puede aumentar si se administran simultáneamente antidepresivos tricíclicos (imipramina y amitriptilina).

#### *Misceláneas*

La administración simultánea de codeína y de otros fármacos depresores centrales puede llevar a un incremento del efecto sedante y depresor respiratorio. Junto con el alcohol, la codeína disminuye la aptitud psicomotriz en forma más acentuada que ambos componentes en forma individual.

El efecto de los analgésicos aumenta. Con el uso concomitante con agonistas o antagonistas opioides parciales, como la buprenorfina o pentazocina, es posible que disminuya la eficacia de Voltarén Forte®.

La cimetidina y otros fármacos que influyen en el metabolismo hepático pueden aumentar los efectos de Voltarén Forte®. Con el tratamiento con morfina se ha observado una



inhibición de la degradación de la morfina y el posterior aumento de la concentración plasmática. No se puede descartar que se produzca tal interacción con la codeína.

**Embarazo y Lactancia**

*Embarazo*

Voltarén Forte® está contraindicado durante el embarazo (ver "CONTRAINDICACIONES").

Está contraindicado utilizar la codeína durante el embarazo, dado que si se utiliza en el primer trimestre aumenta significativamente la tasa de malformaciones (deformidades de las vías respiratorias, ligero aumento de casos de labio y paladar hendido). La administración de codeína en el tercer trimestre de embarazo puede causar síntomas de abstinencia en el recién nacido (y también en el feto si el tratamiento se suspende antes del parto).

Asimismo está contraindicado administrar la codeína antes del parto o en caso de riesgo de parto prematuro, puesto que atraviesa la barrera placentaria y puede causar depresión respiratoria en el recién nacido (los recién nacidos son especialmente sensibles a los opioides)

No se ha estudiado el uso de diclofenaco en mujeres embarazadas. Por tanto, no se debe administrar el diclofenaco durante los dos primeros trimestres de embarazo, a no ser que los posibles beneficios para la madre sean superiores al riesgo para el feto. Al igual que ocurre con otros AINEs, el uso del diclofenaco durante el tercer trimestre de embarazo está contraindicado, dada la posibilidad de inercia uterina o de cierre prematuro del conducto arterial (ver "CONTRAINDICACIONES"). Los estudios realizados en animales no han evidenciado ningún efecto directa o indirectamente perjudicial sobre el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver "DATOS DE TOXICIDAD PRECLINICA").

**Lactancia**

El diclofenaco, al igual que otros AINEs, pasa a la leche materna en pequeñas cantidades, por lo que no se administrará durante la lactancia, con el fin de evitar efectos indeseables en el lactante.

La codeína y su metabolito, la morfina, se excretan en la leche materna. En general, durante la lactancia puede administrarse una dosis única de Voltarén Forte® a la dosis recomendada. No obstante, no se puede descartar que el lactante pueda sufrir reacciones adversas si se repite el tratamiento durante la lactancia. Si fuera necesario dicho tratamiento, se suspenderá la lactancia mientras se administra Voltarén Forte®. Se debe prestar atención a reacciones adversas como succión débil, somnolencia o letargo, que pueden indicar una intoxicación morfínica.

Por lo tanto, en lo posible se evitará usar Voltarén Forte® durante la lactancia materna.

**Fecundidad**

Como ocurre con otros AINEs, el uso del diclofenaco puede afectar a la fecundidad femenina, y no se recomienda su administración en mujeres que tengan intención de quedarse embarazadas. En las mujeres que tengan dificultad para quedarse embarazadas o que se estén sometiendo a estudios de esterilidad, debe plantearse la suspensión del tratamiento con diclofenaco.

**Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas**

Este medicamento puede producir ocasionalmente efectos en el sistema nervioso como cansancio, mareos o raramente perturbaciones visuales. Por ello en casos individuales, la

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Ezeiza  
Co-Directora Técnica Argentina  
Cte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

habilidad de manejo de vehículos y máquinas puede ser afectada. Esto es válido a un nivel mayor en combinación con alcohol.

## REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas (tabla 2) se clasifican por orden decreciente de frecuencia, aplicando la siguiente convención: frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); infrecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10000$ ), incluidos los casos aislados.

Las siguientes reacciones adversas abarcan las observadas con otras formas farmacéuticas de diclofenaco, en el uso a corto y a largo plazo.

Tabla 2

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Muy raros:	Trombocitopenia, leucocitopenia, anemia (incluida la anemia hemolítica y la anemia aplásica), agranulocitosis
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	
Raros:	Hipersensibilidad, reacciones anafilácticas y anafilactoides (incluidos la hipotensión y el choque)
Muy raros:	Edema angioneurótico (incluido el edema facial)
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Muy raros:	Desorientación, depresión, insomnio, pesadillas, irritabilidad, trastorno psicótico
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes:	Cefalea, mareos, cansancio
Raros:	Somnolencia
Muy raros:	Parestesias, afectación de la memoria, convulsiones, ansiedad, temblor, meningitis aséptica, trastornos del gusto, accidente cerebrovascular
<b>Trastornos oculares</b>	
Muy raros:	Trastornos visuales, visión borrosa, diplopía
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Frecuentes:	Vértigo
Muy raros:	Acúfenos, hipoacusia
<b>Trastornos cardiacos</b>	
Muy raros:	Palpitaciones, dolor torácico, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio
<b>Trastornos vasculares</b>	
Muy raros:	Hipertensión, vasculitis
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Raros:	Asma (incluida la disnea)
Muy raros:	Neumonía
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes:	Náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal, flatulencia, anorexia, estreñimiento
Raros:	Gastritis, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, diarrea



Muy raros:	hemorrágica, melena, úlcera gastrointestinal (con o sin hemorragia o perforación), xerostomía Colitis (incluidas la colitis hemorrágica y las agudizaciones de la colitis ulcerosa o de la enfermedad de Crohn), estomatitis, glositis, trastorno esofágico, estenosis intestinales a modo de diafragma, pancreatitis
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuentes:	Aminotransferasas elevadas
Raros:	Hepatitis, ictericia, hepatopatía
Muy raros:	Hepatitis fulminante, necrosis hepática, insuficiencia hepática
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes:	Erupción
Raros:	Urticaria
Muy raros:	Erupciones ampollosas, eccema, eritema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), dermatitis exfoliativa, pérdida de cabello, reacción de fotosensibilidad, púrpura, púrpura alérgica, prurito
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Muy raros:	Insuficiencia renal aguda, hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico, nefritis intersticial, necrosis papilar renal
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Raros:	Edema. La codeína puede aumentar el tono del músculo liso, especialmente con dosis únicas superiores a 60 mg.
Muy raros:	Aumento de peso

## SOBREDOSIFICACION

### Síntomas

**Diclofenaco sódico:** La sobredosis de diclofenaco no tiene un cuadro típico. La sobredosis puede causar síntomas como vómitos, hemorragia gastrointestinal, diarrea, mareos, acúfenos o convulsiones. En caso de intoxicación importante, se puede producir insuficiencia renal aguda y afectación hepática aguda.

**Fosfato de codeína:** El síndrome predominante de sobredosis es la depresión respiratoria extrema. Los síntomas se asemejan considerablemente a la intoxicación con morfina, con somnolencia extrema hasta estupor y coma, mayormente ligados a miosis, con frecuencia con vómitos, dolores de cabeza, retención de orina y de las deposiciones. Aparecen cianosis, hipoxia, piel fría, pérdida del tono de los músculos del esqueleto y falta de reflejos, a veces bradicardia y disminución de la presión sanguínea, ocasionalmente - y especialmente en los niños - convulsiones sin otros síntomas.

### Medidas terapéuticas

El tratamiento de la intoxicación aguda por AINE, incluido el diclofenaco, consiste básicamente en medidas de soporte y tratamiento sintomático. Se deben aplicar medidas de soporte y tratamiento sintomático para complicaciones como la hipotensión, la insuficiencia renal, las convulsiones, el trastorno gastrointestinal y la depresión respiratoria.

WYETH LABORATORIOS S.A.  
 Calle 12 de Octubre  
 Col. Guadalupe, Bogotá, D.C. 11016-175  
 GlaxoSmithKline Reg. No. 1000  
 Bogotá

Se puede plantear la administración de carbono activado tras la ingestión de una sobredosis potencialmente tóxica, y la descontaminación gástrica (por ejemplo, provocación del vómito, lavado gástrico) después de la ingestión de una sobredosis potencialmente mortal.

Es probable que las medidas especiales, como la diuresis forzada, la diálisis o la hemoperfusión, no sean útiles para eliminar los AINEs, incluido el diclofenaco, debido a su elevada tasa de unión a proteínas y su amplio metabolismo.

Los efectos de la codeína pueden eliminarse con antagonistas de la morfina, tales como por ejemplo naloxona.

La administración de naloxona deberá repetirse, debido a que la duración del efecto de la codeína es mayor a la naloxona. En los casos en los que no se pueda administrar naloxona se encuentran indicadas medidas sintomáticas, especialmente ubicación decúbito lateral estable, respiración artificial y tratamiento de shock.

La naloxona se administra inicialmente en los adultos en una dosis de 0,4 - 2 mg I.V. En el caso de no disponer de naloxona podrá administrarse levalorfanol (en casos severos en adultos 2 mg I.V.).

*Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:*

*Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247*

*Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777*

## MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura no menor a 30°C.

## PRESENTACIONES

Envases conteniendo 10, 20 y 100 comprimidos recubiertos siendo este último para uso exclusivo en Hospitales

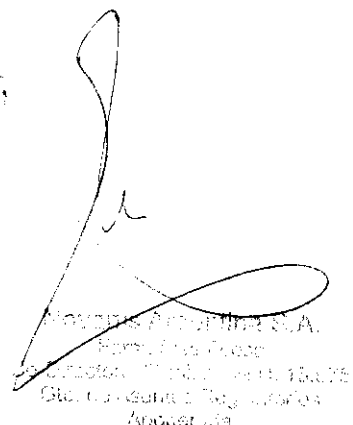
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 46.872  
Elaborado en: Novartis Biociencias S.A. Taboão da Serra, São Paulo, Brasil.

**NOVARTIS ARGENTINA S.A.**

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires - Argentina

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico

Última revisión: CDS 26/05/2010



Novartis Argentina S.A.  
Farmacéutica  
Buenos Aires, Argentina  
Código de Registro: 15.075  
Gestión de Datos y Registro  
Argentina