

diclofenaco sódico

EMS S/A

Comprimido revestido de liberação prolongada

100 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

diclofenaco sódico

“Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999”

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de liberação prolongada de 100 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 40 e 60 unidades.

USO ADULTO

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de liberação prolongada de 100 mg contém:

diclofenaco sódico.....100 mg

excipiente* q.s.p.....1 com rev lib prol

*sacarose, dióxido de titânio, álcool cetosteárico, talco, copolímero de metacrilato de butila, metacrilato de dimetilaminoetila e metacrilato de metila, macrogol, óxido de ferro vermelho, dióxido de silício e estearato de magnésio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tratamento de:

- Formas degenerativas e inflamatórias de reumatismo: artrite reumatoide; espondilite anquilosante; osteoartrite e espondilartrite; síndromes dolorosas da coluna vertebral; reumatismo não articular;
- Dores pós-traumáticas e pós-operatórias, inflamação e edema, como por exemplo, após cirurgia dentária ou ortopédica;
- Condições inflamatórias e/ou dolorosas em ginecologia, como por exemplo, dismenorreia primária ou anexite.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O diclofenaco sódico é um produto bem estabelecido.

O diclofenaco sódico tem efeito efetivo especialmente na dor relativa à inflamação tecidual.

Estudos demonstram a diminuição do consumo de narcóticos devido ao decréscimo de dores pós-operatórias, quando 75 mg de diclofenaco sódico é administrado, por via intramuscular, uma ou duas vezes ao dia, ou a mesma dose, por via endovenosa, em infusão de 5 mg/hora. O diclofenaco sódico – entérico e comprimidos – é efetivo na supressão dos sinais de inflamação pós-operatória, especialmente de cirurgia dentária.

Três doses diárias de diclofenaco, 50 mg, aliviaram as dores de diversos tipos de danos teciduais quando comparadas ao placebo em estudo multicêntrico, duplo-cego com 229 pacientes.

Síndromes dolorosas da coluna têm sua intensidade diminuída quando tratadas com diclofenaco, como demonstrou estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego entre 227 pacientes.

Formas degenerativas e inflamatórias de reumatismo podem ser tratadas com diclofenaco. Estudos controlados por placebo demonstraram que o diclofenaco age no tratamento de artrite reumatoide com doses diárias de 75 a 200 mg.

A eficácia de comprimidos revestidos de liberação prolongada de 100 mg de diclofenaco foi avaliada entre 414 pacientes com distúrbios reumáticos, incluindo reumatismo não articular. Observou-se resposta terapêutica satisfatória em 89,4% dos pacientes no 10º dia de tratamento e de 94,7% no 20º dia.

No tratamento de osteoartrite, segundo revisão da literatura internacional (n=15.000), observa-se eficácia na utilização de diclofenaco.

Na espondilite anquilosante observa-se eficácia do tratamento agudo e crônico com diclofenaco para o alívio dos sintomas, sendo ele o agente mais bem tolerado pelos pacientes.

Condições ginecológicas dolorosas, principalmente dismenorreia, são aliviadas pela administração de diclofenaco sódico entre 75 e 150 mg diários.

No tratamento de crises de gota entre 57 pacientes observou-se alívio da dor após 48 horas de tratamento com diclofenaco injetável. Estudos abertos e controlados demonstraram que anti-inflamatórios não esteroidais, entre eles o diclofenaco sódico, são efetivos no tratamento da cólica biliar.

A administração de 75 mg de diclofenaco, por via oral, foi efetiva no tratamento de 91% dos pacientes com cólica renal aguda após uma hora, em estudo randomizado prospectivo. O alívio foi observado até 3 horas após a administração. A administração de 50 mg ou 75 mg de diclofenaco intramuscular tem a mesma eficácia do estudo acima, mas com início de ação observado após 30 minutos.

Referências bibliográficas

1. Burian M, Tegeder I, Seegel M, Geisslinger G. Peripheral and central antihyperalgesic effects of diclofenac in model of human inflammatory pain. *Clin Pharmacol Ther* 2003, 74 (2): 113-20.
2. Rhodes M, Conacher I, Morrith G et al: Nonsteroidal antiinflammatory drugs for postthoracotomy pain: a prospective controlled trial after lateral thoractomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103:17-20.
3. Laitinen J & Nuutinen L: Intravenous diclofenac coupled with PCA fentanyl for pain relief after total hip replacement. *Anesthesiology* 1992; 76:194-198.
4. Anderson SK & al Shaikh BA: Diclofenac in combination with opiate infusion after joint replacement surgery. *Anaesth Intensive Care* 1991; 19:535-538.
5. Hodsman NB, Burns J, Blyth A et al: The morphine sparing effects of diclofenac sodium following abdominal surgery. *Anaesthesia* 1987; 42:1005-1008.
6. Casali R, Silvestri V, Pagni AM et al: Effetto analgesico del diclofenac in chirurgia toracica (Italian). *Acta Anaest Ital* 1985; 36:123-127.
7. Tsuzuki M, Yoshida S, Takata S et al: Clinical trial of GP 45,840-a new analgesic antiinflammatory agent. *Shikai Tenbo* (Prospect of Dental Field) 1973; 41:14.
8. Kantor TG: Use of diclofenac in analgesia. *Am J Med* 1986; 80(suppl 4B):64-69.
9. Matthews RW, Scully CM & Levers BG: The efficacy of diclofenac sodium (Voltrol(R)) with and without paracetamol in the control of post-surgical dental pain. *Br Dent J* 1984; 157:357-359.
10. Mayer M & Weiss P: A double-blind trial of the anti-inflammatory and analgesic action of diclofenac sodium following maxillary surgery. *Dtsch Zahnarzt Z* 1980; 35:559-563.
11. Mayer M & Weiss P: Results of an intra-individual comparative double-blind study on the effect of diclofenac sodium (Voltaren(R)) versus placebo in bilateral wisdom tooth extraction. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir* 1980a;4:106-109.
12. Bakshi R, Rotman H, Shaw M et al: Double-blind, multicenter evaluation of the efficacy and tolerability of diclofenac dispersible in the treatment of acute soft-tissue injuries. *Clin Ther* 1995; 17:30-37.
13. Schattenkirchner M & Milachowski KA. A double-blind, multicentre, randomised clinical trial compare the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol*, 2003. 22(2): 127-35.
14. Abrams GJ, Solomon L & Meyers OL: A long-term study of diclofenac sodium in the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *S Afr Med J* 1978; 53:442.
15. Caldwell JR: Efficacy and safety of diclofenac sodium in rheumatoid arthritis: experience in the United States. *Am J Med* 1986; 80:43-47.
16. Weisman MH: Double-blind randomized trial of diclofenac sodium versus placebo in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 1986; 8:427-438.
17. Al-Sharkawi MS: A multicentre study of diclofenac sodium slow-release (Voltaren(R) Retard) in the treatment of rheumatic disorders in the kingdom of Saudi Arabia. *J Int Med Res* 1984; 12:244-249.
18. Altman R: International experiences with diclofenac in osteoarthritis. *Am J Med* 1986; 80(suppl 4B):48-52.
19. Ward JR: Efficacy of diclofenac in osteoarthritis: experience in the United States. *Am J Med* 1986; 80(suppl 4B):53-57.
20. Manz G & Franke M: Diclofenac-Na bei ankylosierender spondylitis. *Fortschr Med* 1977; 95:1706.
21. Nahir AM & Scharf Y: A comparative study of diclofenac and sulindac in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Rehabil* 1980; 19:193-198.
22. Khan MA: Diclofenac in the treatment of ankylosing spondylitis: review of worldwide clinical experience and report of a double-blind comparison with indomethacin. *Semin Arthritis Rheum* 1985; 15(suppl 1):80-84.
23. Calabro JJ: Efficacy of diclofenac in ankylosing spondylitis. *Am J Med* 1986; 80(suppl 4B):58-63.
24. McKenna F: Efficacy of diclofenac/misoprostol vs diclofenac in the treatment of ankylosing spondylitis. *Drugs* 1993; 45(suppl):24-30.
25. Rihiluoma R, Wuolijoki E & Pulkinen MO: Treatment of primary dysmenorrhea with diclofenac sodium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1981; 12:189-194.
26. Ingemanson CA, Carrington B & Silkstrom B: Diclofenac in the treatment of primary dysmenorrhea. *Curr Ther Res* 1981; 30:632-639.
27. Gillberg LE, Harsten AS & Stahl LB: Preoperative diclofenac sodium reduces post-laparoscopy pain. *Can J Anaesth* 1993; 40:406-408.
28. Holman RM & Celinska E: Voltarol in the treatment of acute gout - a double-blind trial in general practice, in Chiswell RJ & Birdwood GFB (eds): Current Themes in Rheumatology. Condensed Report of a Geigy Symposium, Albufeira, Portugal. *Cambridge Medical Publications*, 1981; pp 14-15.

29. Akriviadis EA, Hatzigavriel M, Kapnias D et al: Treatment of biliary colic with diclofenac: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1997; 113:225-231.
30. Broggin M, Corbetta E, Grossi E et al: Diclofenac sodium in biliary colic: a double-blind trial. *Br Med J* 1984; 288:1042.
31. Lundstam S, Tveit E & Kral JG: Prostaglandin synthesis inhibition by diclofenac-Na in biliary pain (abstract). *Eur J Clin Invest* 1983; 13:A1.
32. Thornell E, Jansson R, Kral JG et al: Inhibition of prostaglandin synthesis as a treatment for biliary pain. *Lancet* 1979; 1:584.
33. Induhara R, Vaidyanathan S & Sankaranerayanan A: Oral diclofenac sodium in the treatment of acute renal colic: a prospectiverandomized study. *Clin Trials J* 1990; 27:295-300
34. Lundstam SO, Wahlander LA, Leissner KH et al: Prostaglandin-synthetase inhibition with diclofenac sodium in treatment of renal colic: comparison with use of a narcotic analgesic. *Lancet* 1982; 1:1096-1097.
35. Vignoni A, Fierro A, Moreschini G et al: Diclofenac sodium in ureteral colic: a double-blind comparison trial with placebo. *J IntMed Res* 1983; 11:303-307.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: anti-inflamatórios e antirreumáticos não esteroidais e derivados do ácido acético e substâncias relacionadas (AINEs) (código ATC M01AB05).

Mecanismo de ação

O diclofenaco sódico contém diclofenaco sódico, substância não esteroide, com acentuadas propriedades antirreumática, anti-inflamatória, analgésica e antipirética.

A inibição da biossíntese de prostaglandina, que foi demonstrada em experimentos, é considerada fundamental no seu mecanismo de ação. As prostaglandinas desempenham um importante papel na causa da inflamação, da dor e da febre.

O diclofenaco sódico in vitro não suprime a biossíntese de proteoglicanos na cartilagem, em concentrações equivalentes às concentrações atingidas no homem.

Farmacodinâmica

Em doenças reumáticas, as propriedades anti-inflamatória e analgésica de diclofenaco sódico fazem com que haja resposta clínica, caracterizada por acentuado alívio de sinais e sintomas, como dor em repouso, dor ao movimento, rigidez matinal e inflamação das articulações, bem como melhora funcional.

Em condições inflamatórias pós-operatórias e pós-traumáticas, diclofenaco sódico alivia rapidamente tanto a dor espontânea quanto a relacionada ao movimento e diminui o inchaço inflamatório e o edema do ferimento.

O diclofenaco sódico é particularmente adequado para pacientes nos quais a dose diária de 100 mg é adequada ao quadro clínico. A possibilidade de prescrever o medicamento em dose única diária simplifica consideravelmente o tratamento de longo prazo e ajuda a evitar a possibilidade de erros na dosagem.

Farmacocinética

- Absorção

Baseado na recuperação na urina do diclofenaco e seus metabólitos hidroxilados, a quantidade de diclofenaco liberada e absorvida a partir dos comprimidos revestidos de liberação prolongada é a mesma em relação aos comprimidos gastrorresistentes. Entretanto, a disponibilidade sistêmica do diclofenaco a partir dos comprimidos revestidos de liberação prolongada é, em média, cerca de 82% da disponibilidade sistêmica atingida a partir de uma dose equivalente na forma farmacêutica comprimidos gastrorresistentes (possivelmente devido ao metabolismo de primeira passagem).

Como resultado da liberação mais lenta do ativo a partir dos comprimidos revestidos de liberação prolongada, os picos de concentrações plasmáticas atingidos são menores que os observados após administração dos comprimidos gastrorresistentes.

Os picos médios das concentrações plasmáticas de 0,5 mcg/mL (1,6 mcmol/L) são atingidos em média 4 horas após a ingestão de um comprimido revestido de liberação prolongada de 100 mg. Alimentos não têm influência clinicamente relevante na absorção e na disponibilidade sistêmica de diclofenaco sódico.

Por outro lado, concentrações plasmáticas médias de 13 ng/mL podem ser registradas 24 horas após a administração de diclofenaco sódico.

Como aproximadamente metade do diclofenaco é metabolizado durante sua primeira passagem pelo fígado (efeito de “primeira passagem”), a área sob a curva de concentração (AUC) após administração retal ou oral é cerca de metade daquela observada com uma dose parenteral equivalente.

Concentrações mais baixas são ao redor de 22 ng/mL (70 nmol/L) durante o tratamento com diclofenaco sódico 1 vez ao dia.

O comportamento farmacocinético não se altera após administrações repetidas. Não ocorre acúmulo desde que sejam observados os intervalos de dosagem recomendados.

- **Distribuição**

99,7% do diclofenaco liga-se a proteínas séricas, predominantemente à albumina (99,4%). O volume de distribuição aparente calculado é de 0,12-0,17 L/kg. O diclofenaco penetra no fluido sinovial, onde as concentrações máximas são medidas de 2-4 horas após serem atingidos os valores de pico plasmático. A meia-vida aparente de eliminação do fluido sinovial é de 3-6 horas. Duas horas após atingidos os valores de pico plasmático, as concentrações da substância ativa já são mais altas no fluido sinovial que no plasma, permanecendo mais altas por até 12 horas.

- **Biotransformação**

A biotransformação do diclofenaco ocorre parcialmente por glicuronidação da molécula intacta, mas principalmente por hidroxilação e metoxilação simples e múltipla, resultando em vários metabólitos fenólicos (3'-hidroxi-, 4'-hidroxi-, 5-hidroxi-, 4',5- hidroxi- e 3'-hidroxi-4'-metoxi-diclofenaco), a maioria dos quais são convertidos a conjugados glicurônicos. Dois desses metabólitos fenólicos são biologicamente ativos, mas em extensão muito menor que o diclofenaco.

- **Eliminação**

O clearance (depuração) sistêmico total do diclofenaco do plasma é de 263 ± 56 mL/min (valor médio \pm DP). A meia-vida terminal no plasma é de 1-2 horas. Quatro dos metabólitos, incluindo os dois ativos, também têm meia-vida plasmática curta de 1-3 horas. Um metabólito, 3'-hidroxi-4'-metoxi-diclofenaco, tem meia-vida plasmática mais longa.

Entretanto, esse metabólito é virtualmente inativo.

Cerca de 60% da dose administrada é excretada na urina como conjugado glicurônico da molécula intacta e como metabólitos, a maioria dos quais são também convertidos a conjugados glicurônicos. Menos de 1% é excretado como substância inalterada. O restante da dose é eliminada como metabólitos através da bile nas fezes.

- **Linearidade/não linearidade**

A quantidade absorvida é linearmente relacionada à concentração da dose.

- **Populações especiais**

Pacientes geriátricos: não foram observadas diferenças idade-dependente relevantes na absorção, metabolismo ou excreção do fármaco.

Insuficiência renal: em pacientes com insuficiência renal não se pode inferir, a partir da cinética de dose-única, o acúmulo da substância ativa inalterada quando se aplica o esquema normal de dose. A um clearance (depuração) de creatinina < 10 mL/min, os níveis plasmáticos de steady-state (estado de equilíbrio) calculados dos hidróxi metabólitos são cerca de 4 vezes maiores que em indivíduos normais. Entretanto, os metabólitos são, ao final, excretados através da bile.

Insuficiência hepática: em pacientes com hepatite crônica ou cirrose não descompensada, a cinética e metabolismo do diclofenaco é a mesma que em pacientes sem doença hepática.

Dados de segurança pré-clínicos

Dados pré-clínicos de estudos de toxicidade com doses agudas ou repetidas, bem como estudos de genotoxicidade, mutagenicidade, carcinogenicidade com diclofenaco relevaram que diclofenaco nas doses terapêuticas recomendadas não causa nenhum dano específico para humanos.

Para mais informações, vide “Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo”.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para:

- Hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a qualquer outro componente da formulação;
- Úlcera gástrica ou intestinal ativa, sangramento ou perfuração (vide “Advertências e precauções” e “Reações adversas”);
- No último trimestre de gravidez (vide “Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo”);
- Insuficiência hepática;
- Insuficiência renal ($GFR < 15$ mL/min/1,73m²);
- Insuficiência cardíaca grave (vide “Advertências e precauções”);
- Como outros agentes anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), o diclofenaco de sódio também é contraindicado em pacientes nos quais o uso de ácido acetilsalicílico ou outros AINEs pode provocar asma, angioedema, urticária ou rinite aguda (isto é, reatividade cruzada induzida por AINE) (vide “Advertências e precauções” e “Reações adversas”).

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com falência hepática e falência renal.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência cardíaca grave (vide “Advertências e precauções”).

No 1º e 2º trimestres este medicamento pertence à categoria de risco de gravidez C, portanto, **este**

medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

No 3º trimestre este medicamento pertence à categoria de risco de gravidez D, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Efeitos gastrintestinais

Sangramento, ulcerações ou perfuração gastrintestinal, que podem ser fatais, foram relatados com todos os AINEs, incluindo diclofenaco, podendo ocorrer a qualquer momento durante o tratamento com ou sem sintomas de advertência ou história prévia de eventos gastrintestinais sérios. Estes, em geral, apresentam consequências mais sérias em pacientes idosos. Se ocorrer sangramento ou ulceração gastrintestinal em pacientes recebendo diclofenaco sódico, o tratamento deve ser descontinuado.

Assim como com outros AINEs, incluindo diclofenaco, acompanhamento médico rigoroso é imprescindível e deve-se ter cautela particular quando prescrever diclofenaco sódico a pacientes com sintomas indicativos de distúrbios gastrintestinais ou histórico sugestivo de ulceração gástrica ou intestinal, sangramento ou perfuração (vide “Reações adversas”). O risco de sangramento gastrintestinal é maior com o aumento das doses de AINEs e em pacientes com histórico de úlcera, complicando particularmente em casos de hemorragia ou perfuração, e em pacientes idosos.

Para reduzir o risco de toxicidade gastrintestinal em pacientes com histórico de úlcera, complicando particularmente em casos de hemorragia ou perfuração, e em pacientes idosos, o tratamento deve ser iniciado e mantido com a menor dose eficaz.

Para estes pacientes, uma terapia concomitante com agentes protetores (ex.: inibidores da bomba de próton) deve ser considerada, e também para pacientes que precisam usar concomitantemente ácido acetilsalicílico em baixa dose ou outros medicamentos que podem aumentar o risco gastrintestinal.

Pacientes com histórico de toxicidade gastrintestinal, particularmente os idosos, devem reportar quaisquer sintomas abdominais não usuais (especialmente sangramento gastrintestinal). Para pacientes tomando medicações concomitantes que podem aumentar o risco de ulceração ou sangramento, como por exemplo, corticoide sistêmicos, anticoagulantes, agentes antiplaquetários ou inibidores seletivos da recaptção de serotonina, recomenda-se cuidado especial ao usar diclofenaco sódico (vide “Interações medicamentosas”). Acompanhamento médico estreito e cautela devem ser exercidas em pacientes com colite ulcerativa ou doença de Crohn, uma vez que esta condição pode ser exacerbada (vide “Reações adversas”).

Os AINEs, incluindo o diclofenaco, podem estar associados ao aumento do risco de vazamento da anastomose gastrintestinal. Recomenda-se acompanhamento médico cuidadoso e cautela ao usar diclofenaco sódico após cirurgia gastrointestinal.

Efeitos cardiovasculares

O tratamento com AINEs, incluindo o diclofenaco, particularmente em dose elevada e em períodos prolongados, pode ser associado com um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos cardiovasculares graves (incluindo infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral).

O tratamento com diclofenaco sódico geralmente não é recomendado a pacientes com doença cardiovascular estabelecida (insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquêmica, doença arterial periférica) ou hipertensão não controlada.

Se necessário, os pacientes com doença cardiovascular estabelecida, hipertensão não controlada, ou fatores de risco significativos para doença cardiovascular (ex.: hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus e tabagismo) devem ser tratados com diclofenaco sódico só depois de cuidadosa avaliação e apenas em doses ≤ 100 mg ao dia, quando o tratamento continuar por mais de 4 semanas. Como os riscos cardiovasculares do diclofenaco podem aumentar com a dose e duração da exposição, a menor dose diária efetiva deve ser utilizada no menor período possível. A necessidade do paciente para o alívio sintomático e a resposta à terapia deve ser reavaliada periodicamente, especialmente quando o tratamento continuar por mais de 4 semanas.

Os pacientes devem estar atentos para os sinais e sintomas de eventos aterotrombóticos sérios (ex.: dor no peito, falta de ar, fraqueza, fala arrastada), que podem ocorrer sem avisos. Os pacientes devem ser instruídos a procurar o médico imediatamente em caso de um evento como estes.

Efeitos hematológicos

Durante o tratamento prolongado com diclofenaco sódico, assim como com outros AINEs, é recomendado o monitoramento do hemograma. Assim como outros AINEs, diclofenaco pode inibir temporariamente a agregação plaquetária. Os pacientes com distúrbios hemostáticos devem ser cuidadosamente monitorados.

Efeitos respiratórios (asma pré-existente)

Em pacientes com asma, rinites alérgicas sazonais, inchaço na mucosa nasal (ex.: pólipos nasais), doenças pulmonares obstrutivas crônicas ou infecções crônicas do trato respiratório (especialmente se relacionado à sintomas alérgicos como rinites), reações devido aos AINEs como exacerbação da asma (chamada como intolerância a analgésicos/asma induzida por analgésicos), edema de Quincke ou urticária, são mais frequentes que em outros pacientes. Desta forma, recomenda-se precaução especial para estes pacientes (prontidão para emergência). Esta recomendação aplica-se também a pacientes alérgicos a outras substâncias, como por exemplo, aparecimento de reações cutâneas, prurido ou urticária.

Efeitos hepatobiliares

Acompanhamento médico estreito é necessário quando prescrito diclofenaco sódico a pacientes com função hepática debilitada, uma vez que esta condição pode ser exacerbada.

Do mesmo modo que com outros AINEs, incluindo diclofenaco, pode ocorrer elevação dos níveis de uma ou mais enzimas hepáticas. Durante tratamentos prolongados com diclofenaco sódico (por exemplo, na forma de comprimidos), é recomendado o monitoramento constante da função hepática como medida preventiva. Se os testes anormais para a função hepática persistirem ou piorarem, se os sinais e sintomas clínicos consistentes com a doença hepática se desenvolverem, ou se outras manifestações ocorrerem (ex.: eosinofilia, rash), diclofenaco sódico deve ser descontinuado. Hepatite poderá ocorrer com o uso de diclofenaco sem sintomas prodrômicos.

Deve-se ter cautela ao administrar diclofenaco sódico a pacientes com porfiria hepática, uma vez que o medicamento pode desencadear uma crise.

Reações cutâneas

Reações cutâneas sérias, algumas delas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, foram relatadas muito raramente associadas ao uso de AINEs, incluindo diclofenaco sódico (vide “Reações adversas”). Os pacientes aparentemente têm maior risco para estas reações logo no início do tratamento, com o início da reação ocorrendo, na maioria dos casos, no primeiro mês de tratamento. O diclofenaco sódico deve ser descontinuado no primeiro aparecimento de rash cutâneo, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Assim como com outros AINEs, reações alérgicas incluindo reações anafiláticas/anafilactoides, podem também ocorrer em casos raros com diclofenaco, sem exposição prévia ao medicamento.

Efeitos renais

Como retenção de líquidos e edema foram reportados em associação à terapia com AINEs, incluindo diclofenaco, deve ser dedicada atenção especial a pacientes com deficiência da função cardíaca ou renal, história de hipertensão, pacientes idosos, pacientes sob tratamento concomitante com diuréticos ou outros medicamentos que podem impactar significativamente na função renal e àqueles com depleção substancial do volume extracelular de qualquer origem, por exemplo, nas condições pré ou pós-operatória no caso de cirurgias de grande porte (vide “Contraindicações”). Nestes casos, ao utilizar diclofenaco sódico é recomendado o monitoramento da função renal como medida preventiva. A descontinuação do tratamento é seguida pela recuperação do estado de pré-tratamento.

Interações com AINEs

O uso concomitante de diclofenaco sódico com outros AINEs sistêmicos incluindo inibidores seletivos da COX-2 deve ser evitado devido ao potencial aumento de reações adversas (vide “Interações medicamentosas”).

Mascarando sinais de infecções

Assim como outros AINEs, diclofenaco pode mascarar os sinais e sintomas de infecção devido a suas propriedades farmacodinâmicas.

Excipientes especiais

O diclofenaco sódico contém sacarose e, desta forma, não é recomendado para pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, glicose-galactose, má absorção ou insuficiência da isomaltase.

Pacientes idosos

Recomenda-se precaução em idosos por motivos médicos básicos, especialmente em pacientes idosos debilitados ou naqueles com baixo peso corporal.

Crianças e adolescentes

Devido a sua dosagem, diclofenaco sódico não é indicado para pacientes abaixo de 18 anos.

Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo

- Gravidez

Resumo de risco

Não há dados suficientes sobre o uso de diclofenaco em mulheres grávidas. Alguns estudos epidemiológicos sugerem um risco aumentado de aborto espontâneo após o uso de um inibidor de síntese de prostaglandina (como os AINEs) no início da gravidez, no entanto, os dados gerais são inconclusivos. Demonstrou-se que o diclofenaco atravessa a barreira placentária em humanos. O uso de AINEs, incluindo diclofenaco, pode causar inércia uterina, fechamento prematuro do canal arterial fetal e insuficiência renal fetal levando a oligoidrâmnio.

Por causa desses riscos, diclofenaco sódico não deve ser usado nos 2 primeiros trimestres de gravidez a não ser que o benefício esperado para mãe justifique o risco potencial para o feto.

Além disso, diclofenaco sódico não deve ser utilizado durante o terceiro trimestre de gravidez (vide “Contraindicações”). Em estudos de reprodução animal, nenhuma evidência de teratogenicidade foi observada em camundongos, ratos ou coelhos que receberam diclofenaco diariamente durante o período de organogênese em doses até aproximadamente 0,41, 0,41 e 0,81 vezes, respectivamente, a dose humana máxima recomendada (DHMR) de Voltaren, apesar da presença de toxicidade materna e fetal (vide “Dados em animais”).

Considerações clínicas

Reações adversas a medicamentos fetais

Fechamento Prematuro do Canal Arterial Fetal Assim como com outros AINEs, o uso de diclofenaco durante o terceiro trimestre de gravidez é contraindicado devido à possibilidade de fechamento prematuro do canal arterial fetal (vide “Contraindicações”).

Oligoidrâmnio/Insuficiência Renal Fetal

O risco de insuficiência renal fetal com oligoidrâmnio subsequente foi observado quando AINEs (incluindo diclofenaco) foram usados a partir da 20ª semana de gravidez. Se for necessário um AINE desde a 20ª semana de gestação até ao final do 2º trimestre, limitar a utilização à dose eficaz mais baixa e à duração mais curta possível (vide “Posologia e Modo de Usar”). Se o tratamento com diclofenaco sódico se estender por mais de 48 horas, considerar o monitoramento com ultrassonografia para oligoidrâmnio. Se ocorrer oligoidrâmnio, descontinue diclofenaco sódico e faça o acompanhamento de acordo com a prática clínica.

Trabalho de parto ou parto

Não há estudos sobre os efeitos de diclofenaco sódico durante o trabalho de parto ou parto. Tal como acontece com outros AINEs, a utilização de diclofenaco durante o terceiro trimestre de gravidez é contraindicada devido à possibilidade de inércia uterina (vide “Contraindicações”). Em estudos com animais, os AINEs, incluindo o diclofenaco, inibem a síntese de prostaglandinas, causam atraso no parto e aumentam a incidência de natimortos.

Dados

Dados em humanos

Fechamento Prematuro do Canal Arterial Fetal A literatura publicada relata que o uso de AINEs durante o terceiro trimestre de gravidez pode causar fechamento prematuro do canal arterial fetal.

Oligoidrâmnio/Insuficiência Renal Fetal

Estudos publicados e relatórios pós-comercialização descrevem o uso materno de AINEs em cerca de 20 semanas de gestação ou mais tarde na gravidez associado a insuficiência renal fetal levando a oligoidrâmnio. Esses resultados adversos são observados, em média, após dias a semanas de tratamento, embora oligoidrâmnios tenham sido relatados com pouca frequência tão logo 48 horas após o início dos AINEs. Em muitos casos, mas não em todos, a diminuição do líquido amniótico foi transitória e reversível com a suspensão da droga.

Dados em animais

Estudos reprodutivos e de desenvolvimento em animais demonstraram que a administração de diclofenaco durante a organogênese não produziu teratogenicidade apesar da indução de toxicidade materna e fetal em camundongos em doses orais de até 20 mg/kg/dia (0,41 vezes a dose humana máxima recomendada (DHMR) de diclofenaco sódico, 200 mg/dia, com base na comparação da área de superfície corporal (ASC), e em ratos e coelhos em doses orais de até 10 mg/kg/dia (0,41 e 0,81 vezes, respectivamente, a DHMR com base na comparação da ASC). Em um estudo no qual ratas grávidas receberam oralmente 2 ou 4 mg/kg de diclofenaco (0,08 e 0,16 vezes o DHMR com base na ASC) desde o 15º dia de gestação até o 21º dia de lactação, foi observada mortalidade materna significativa (causada por ulceração gastrointestinal e

peritonite). Essas doses maternas tóxicas foram associadas a distocia, gestação prolongada, retardo do crescimento intrauterino e diminuição da sobrevivência fetal.

A administração de AINEs (incluindo diclofenaco) inibiu a ovulação no coelho e a implantação e placentação no rato, e levou ao fechamento prematuro do canal arterial fetal.

No 1º e 2º trimestres este medicamento pertence à categoria de risco de gravidez C, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

No 3º trimestre este medicamento pertence à categoria de risco de gravidez D, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

- Lactação

Resumo de risco

Assim como outros AINEs, pequenas quantidades de diclofenaco passam para o leite materno. Desta forma, diclofenaco sódico não deve ser administrado durante a amamentação para evitar efeitos indesejáveis na criança.

Dados em humanos

O diclofenaco foi detectado em baixa concentração (100 ng/mL) no leite materno em uma lactante tratada oralmente com um sal de diclofenaco de 150 mg/dia. A dose estimada ingerida por uma criança que consome leite materno é equivalente a 0,03 mg/kg/dia.

Mulheres e homens com potencial reprodutivo

- Fertilidade feminina

Assim como outros AINEs, o uso de diclofenaco sódico pode prejudicar a fertilidade feminina e, por isto, deve ser evitado por mulheres que estão tentando engravidar. Para mulheres que tenham dificuldade de engravidar ou cuja fertilidade está sob investigação, a descontinuação de diclofenaco sódico deve ser considerada.

- Fertilidade masculina

Não há dados em humanos sobre o efeito de diclofenaco sódico na fertilidade masculina. O diclofenaco administrado a ratos machos e fêmeas a 4 mg/kg/dia (aproximadamente 0,16 vezes a DHMR com base na comparação ASC) não afetou a fertilidade.

Habilidade de dirigir e/ou operar máquinas

É improvável que o uso de diclofenaco sódico afete a capacidade de dirigir, operar máquinas ou fazer outras atividades que requeiram de atenção especial.

Atenção diabéticos: diclofenaco sódico contém açúcar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações a seguir incluem aquelas observadas com diclofenaco sódico e/ou outras formas farmacêuticas contendo diclofenaco.

Interações observadas a serem consideradas

- **inibidores da CYP2C9:** recomenda-se precaução ao prescrever diclofenaco com inibidores da CYP2C9 (tais como voriconazol), o que poderia resultar em um aumento significativo nas concentrações de pico plasmático e exposição ao diclofenaco;

- **lítio:** se usados concomitantemente, diclofenaco pode elevar as concentrações plasmáticas de lítio. Neste caso, recomenda-se monitoramento do nível de lítio sérico;

- **digoxina:** se usados concomitantemente, diclofenaco pode elevar as concentrações plasmáticas de digoxina. Neste caso, recomenda-se monitoramento do nível de digoxina sérica;

- **diuréticos e agentes anti-hipertensivos:** assim como outros AINEs, o uso concomitante de diclofenaco com diuréticos ou anti-hipertensivos (ex.: betabloqueadores, inibidores da ECA), pode diminuir o efeito anti-hipertensivo.

Desta forma, esta combinação deve ser administrada com cautela e pacientes, especialmente idosos, devem ter sua pressão sanguínea periodicamente monitorada. Os pacientes devem estar adequadamente hidratados e deve-se considerar o monitoramento da função renal após o início da terapia concomitante e periodicamente durante o tratamento, particularmente para diuréticos e inibidores da ECA, devido ao aumento do risco de nefrotoxicidade (vide “Advertências e precauções”);

- **ciclosporina e tacrolimo:** diclofenaco, assim como outros AINEs, pode aumentar a toxicidade nos rins, causada pela ciclosporina e tacrolimo, devido ao seu efeito nas prostaglandinas renais. Desta forma,

diclofenaco deve ser administrado em doses inferiores àquelas usadas em pacientes que não estão em tratamento com ciclossporina ou tacrolimo;

- **medicamentos conhecidos por causar hipercalemia:** o tratamento concomitante com diuréticos poupadores de potássio, ciclossporina, tacrolimo ou trimetoprima podem ser associados com o aumento dos níveis séricos de potássio, que deve ser monitorado frequentemente (vide “Advertências e precauções”);
- **antibacterianos quinolônicos:** houve relatos isolados de convulsões que podem estar associadas ao uso concomitante de quinolonas e AINEs.

Interações previstas a serem consideradas

- **outros AINEs e corticoides:** a administração concomitante de diclofenaco com outros AINEs sistêmicos ou corticoides pode aumentar a frequência de efeitos gastrointestinais indesejados (vide “Advertências e precauções”);
- **anticoagulantes e agentes antiplaquetários:** deve-se ter cautela no uso concomitante uma vez que pode aumentar o risco de hemorragias (vide “Advertências e precauções”). Embora investigações clínicas não indiquem que diclofenaco possa afetar a ação dos anticoagulantes, existem relatos do aumento do risco de hemorragia em pacientes recebendo diclofenaco e anticoagulantes concomitantemente. Desta maneira, recomenda-se monitoramento próximo destes pacientes;
- **inibidores seletivos da recaptção da serotonina:** a administração concomitante com AINEs sistêmicos, incluindo diclofenaco e inibidores seletivos da recaptção da serotonina, pode aumentar o risco de sangramento gastrointestinal (vide “Advertências e precauções”);
- **antidiabéticos:** estudos clínicos têm demonstrado que o diclofenaco pode ser administrado juntamente com agentes antidiabéticos orais sem influenciar em seus efeitos clínicos. Entretanto, existem relatos isolados de efeitos hipo e hiperglicemiantes, determinando a necessidade de ajuste posológico dos agentes antidiabéticos durante o tratamento com diclofenaco. Por esta razão, o monitoramento dos níveis de glicose no sangue deve ser realizado como medida preventiva durante a terapia concomitante; Houve também relatos isolados de acidose metabólica quando diclofenaco foi coadministrado com metformina, principalmente em pacientes com insuficiência renal pré-existente.
- **fenitoína:** quando se utiliza fenitoína concomitantemente com o diclofenaco, o acompanhamento das concentrações plasmáticas de fenitoína é recomendado devido a um esperado aumento na exposição à fenitoína;
- **metotrexato:** deve-se ter cautela quando AINEs, incluindo diclofenaco, são administrados menos de 24 horas antes ou após tratamento com metotrexato uma vez que pode elevar a concentração sérica do metotrexato, aumentando a sua toxicidade;
- **indutores da CYP2C9:** cautela é recomendada na coprescrição de diclofenaco e indutores da CYP2C9 (tais como a rifampicina), o que poderia resultar em uma diminuição significativa na concentração plasmática e exposição do diclofenaco.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade. O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

Comprimido revestido de liberação prolongada na cor rosa, circular e biconvexo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Como uma recomendação geral, a dose deve ser individualmente ajustada. As reações adversas podem ser minimizadas utilizando a menor dose efetiva no período de tempo mais curto necessário para controlar os sintomas (vide “Advertências e precauções”).

Os comprimidos devem ser ingeridos com auxílio de um líquido, preferencialmente com as refeições.

Posologia

População alvo geral: adultos

A dose inicial diária recomendada é de 100 mg a 150 mg, ou seja, 1 comprimido de diclofenaco sódico (100 mg) ao dia ou 2 comprimidos de diclofenaco sódico (75 mg).

Para casos mais leves, assim como para terapia de longo prazo, 75 a 100 mg por dia são, geralmente, suficientes.

Quando os sintomas forem mais pronunciados durante a noite ou pela manhã, diclofenaco sódico deverá ser administrado preferencialmente à noite.

Populações especiais

Insuficiência renal

Diclofenaco sódico é contraindicado a pacientes com insuficiência renal (GFR < 15 mL/min/1.73m²) (vide “Contraindicações”). Não foram realizados estudos específicos em pacientes com insuficiência renal, portanto não pode ser feita recomendação no ajuste específico da dose. Recomenda-se cautela quando diclofenaco sódico é administrado a pacientes com insuficiência renal (vide “Advertências e precauções”).

Insuficiência hepática

Diclofenaco sódico é contraindicado a pacientes com insuficiência hepática (vide “Contraindicações”). Não foram realizados estudos específicos em pacientes com insuficiência hepática, portanto não pode ser feita recomendação no ajuste específico da dose. Recomenda-se cautela quando diclofenaco sódico é administrado a pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (vide “Advertências e precauções”).

Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos de idade)

Devido a sua dosagem, diclofenaco sódico não é indicado para pacientes abaixo de 18 anos de idade.

Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)

Em geral, nenhum ajuste na dose inicial é necessário para pacientes idosos. Entretanto, precaução é indicada por razões médicas básicas, especialmente para pacientes idosos debilitados ou aqueles com baixo peso corporal (vide “Advertências e precauções”).

Doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco cardiovascular significativos

O tratamento com diclofenaco sódico geralmente não é recomendado em pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou hipertensão não controlada. Se necessário, pacientes com doença cardiovascular estabelecida, hipertensão não controlada, ou fatores de risco significativos para doenças cardiovasculares, devem ser tratados com diclofenaco sódico somente após avaliação cuidadosa e somente para doses diárias ≤ 100 mg, se tratado por mais do que 4 semanas (vide “Advertências e precauções”).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas a medicamento de estudos clínicos, relatos espontâneos e casos de literatura estão listados pelo sistema MedDRA de classe de órgão. Dentro de cada classe de órgão, as reações adversas estão ordenadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações estão apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa segue a seguinte convenção (CIOMS III):

Muito comum: > 1/10 Comum: ≥ 1/100; < 1/10 Incomum: ≥ 1/1.000; < 1/100 Rara: ≥ 1/10.000; < 1/1.000

Muito rara: < 1/10.000

As reações adversas a seguir incluem aquelas reportadas com diclofenaco sódico e/ou outras formas farmacêuticas contendo diclofenaco em uso por curto ou longo prazo.

- Sangue e distúrbios do sistema linfático

Muito rara: trombocitopenia, leucopenia, anemia (incluindo hemolítica e aplástica) e agranulocitose.

- Distúrbios do sistema imunológico

Rara: reações de hipersensibilidade, anafiláticas e anafilactoides (incluindo hipotensão e choque). Muito rara: angioedema (incluindo edema facial).

- Distúrbios psiquiátricos

Muito rara: desorientação, depressão, insônia, pesadelos, irritabilidade, distúrbios psicóticos.

- Distúrbios do sistema nervoso

Comum: cefaleia, tontura. Rara: sonolência.

Muito rara: parestesia, distúrbios da memória, convulsões, ansiedade, tremores, meningite asséptica, disgeusia, acidente cerebrovascular.

- Distúrbios oculares

Muito rara: deficiência visual, visão borrada, diplopia.

- Distúrbios do labirinto e do ouvido

Comum: vertigem.

Muito rara: zumbido, deficiência auditiva.

- Distúrbios cardíacos

Incomum*: infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, palpitação, dores no peito.

- Frequência desconhecida: Síndrome de Kounis.

- **Distúrbios vasculares**

Muito rara: hipertensão, vasculite.

- **Distúrbios mediastinal, torácico e respiratório**

Rara: asma (incluindo dispneia). Muito rara: pneumonite.

- **Distúrbios do trato gastrointestinal**

Comum: náusea, vômito, diarreia, dispepsia, cólicas abdominais, flatulência, diminuição do apetite.

Rara: gastrites, sangramento gastrointestinal, hematêmese, diarreia sanguinolenta, úlcera gastrointestinal (com ou sem sangramento, estenose gastrointestinal ou perfuração, podendo conduzir a peritonite).

Muito rara: colites (incluindo colite hemorrágica, colite isquêmica e exacerbação da colite ulcerativa ou doença de Crohn), constipação, estomatite, glossite, distúrbios esofágicos, doença intestinal diafragmática, pancreatite.

- **Distúrbios hepatobiliares**

Comum: elevação das transaminases.

Rara: hepatite, icterícia, distúrbios hepáticos.

Muito rara: hepatite fulminante, necrose hepática e insuficiência hepática.

- **Pele e distúrbios dos tecidos subcutâneos**

Comum: rash. Rara: urticária.

Muito rara: dermatite bolhosa, eczema, eritema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell (necrólise epidérmica tóxica), dermatite esfoliativa, alopecia, reação de fotossensibilidade, púrpura, púrpura de Henoch-Schoenlein e prurido.

- **Distúrbios urinários e renais**

Muito rara: lesão renal aguda (insuficiência renal aguda), hematúria, proteinúria, síndrome nefrótica, nefrite tubulointersticial, necrose papilar renal.

- **Distúrbios gerais e no local da administração**

Rara: edema.

* A frequência reflete os dados do tratamento de longo prazo com uma dose elevada (150 mg por dia).

Descrição das reações adversas selecionadas

Eventos aterotrombóticos

Dados de metanálise e farmacoepidemiológicos apontam em relação a um pequeno aumento do risco de eventos aterotrombóticos (ex.: infarto do miocárdio), associado ao uso de diclofenaco, particularmente em doses elevadas (150 mg por dia) e durante tratamento de longo prazo (vide “Advertências e precauções”).

Efeitos visuais

Distúrbios visuais, tais como deficiência visual, visão borrada ou diplopia, parecem ser efeitos da classe AINEs e são geralmente reversíveis com a descontinuação. Um mecanismo provável para os distúrbios visuais é a inibição da síntese das prostaglandinas e outros compostos relacionados que alteram a regulação do fluxo sanguíneo da retina resultando em potenciais alterações da visão. Se estes sintomas ocorrem durante o tratamento com diclofenaco, um exame oftalmológico pode ser considerado para excluir outras causas.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Não há quadro clínico típico associado à superdose com diclofenaco.

A superdose pode causar sintomas tais como vômito, hemorragia gastrointestinal, diarreia, tontura, zumbido ou convulsões. No caso de intoxicação significativa, insuficiência aguda nos rins e insuficiência no fígado podem ocorrer.

Tratamento

O tratamento de intoxicações agudas com AINEs, incluindo diclofenaco, consiste essencialmente em medidas sintomáticas e de suporte. Tratamento sintomático e de suporte deve ser administrado em caso de complicações tais como hipotensão, insuficiência renal, convulsões, distúrbios gastrointestinais e depressão respiratória.

Medidas específicas tais como diurese forçada, diálise ou hemoperfusão provavelmente não ajudam na eliminação de AINEs, incluindo diclofenaco, devido a seu alto índice de ligação às proteínas e metabolismo extenso.

Em casos de superdose potencialmente tóxica, a ingestão de carvão ativado pode ser considerada para descontaminação do estômago (ex.: lavagem gástrica e vômito) após a ingestão de uma superdose potencialmente letal.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS-1.0235.0929

Farm. Resp.: Dra. Telma Elaine Spina

CRF-SP nº 22.234

Registrado, fabricado e embalado por: **EMS S/A**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP – CEP: 13186-901

CNPJ: 57.507.378/0003-65

INDÚSTRIA BRASILEIRA

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 30/09/2022.

bula-prof-060544-EMS

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
18/10/2013	0880059/13-6	(10459) Genérico - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Embalagem contendo 10, 20, 30, 40 e 60 comprimidos revestido de liberação prolongada.
20/11/2014	1045506/14-0	(10452) Genérico - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	8 - Quais os males este medicamento pode causar?	VP/VPS	Embalagem contendo 10, 20, 30, 40 e 60 comprimidos revestido de liberação prolongada.
26/02/2016	1305928/16-9	(10452) Genérico - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Atualização das informações conforme as alterações do medicamento de referência.	VP/VPS	Embalagem contendo 10, 20, 30, 40 e 60 comprimidos revestido de liberação prolongada.
12/05/2016	1732762/16-8	(10452) Genérico - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Atualização das informações conforme as alterações do medicamento de referência.	VP/VPS	Embalagem contendo 10, 20, 30, 40 e 60 comprimidos revestido de liberação prolongada.
10/08/2016	2170947/16-5	(10452) Genérico - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Atualização das informações conforme as alterações do medicamento de referência.	VP/VPS	Embalagem contendo 10, 20, 30, 40 e 60 comprimidos revestido de liberação prolongada.

04/06/2018	0445867/18-2	(10452) Genérico - Notificação de Alteração de Textode Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. Quando não devo usar este medicamento? 8.Quais os males queeste medicamento pode me causar? Dizeres Legais	VP/VPS	Embalagem contendo 10, 20, 30, 40 e 60 comprimidos revestido de liberação prolongada.
							Contra indicações Advertências eprecauções Reações Adversas.Dizeres Legais		
12/09/2019	2157105/19-8	(10452) Genérico - Notificação de Alteração de Textode Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4.O que devo saberantes de usar este medicamento?	VP/VPS	Embalagem contendo 10, 20, 30, 40 e 60 comprimidos revestido de liberação prolongada.
							4. Contra indicações 5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas.		
27/07/2020	2459741/20-4	(10452) Genérico - Notificação de Alteração de Textode Bula - RDC 60/12		N/A	N/A	N/A	4.O que devo saberantes de usar este medicamento? III DIZERES LEGAIS	VP	Embalagem contendo 10, 20, 30, 40 e 60 comprimidos revestido de liberação prolongada
							5. Advertências eprecauções 8. Posologia e modode usar III DIZERES LEGAIS	VPS	
02/05/2021	1684764/21-4	(10452) Genérico - Notificação de Alteração de Textode Bula - RDC 60/12	NA	N/A	N/A	N/A	9. Reações Adversas	VPS	Embalagem contendo 10, 20, 30, 40 e 60 comprimidos revestido de liberação prolongada

26/10/2021	4231868/21-2	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	NA	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP VPS	Comprimido revestido de liberação prolongada de 100 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 40 e 60 unidades.
		(10452) Genérico - Notificação de Alteração de Textode Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? -Características farmacológicas - Contraindicações - Advertências e precauções - Posologia e modo de usar	VP VPS	Embalagem contendo 10, 20, 30, 40 e 60 comprimidos revestido de liberação prolongada.

diclofenaco sódico

EMS S/A

Comprimido revestido de liberação retardada

50 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

diclofenaco sódico

“Medicamento Genérico, Lei n.º. 9.787, de 1999”

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de liberação retardada de 50 mg. Embalagem contendo 10, 15, 20, 30, 100*, 240** e 500** unidades.

*Embalagem fracionável

**Embalagem hospitalar

USO ADULTO

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de liberação retardada de 50 mg contém:

diclofenaco sódico..... 50 mg

excipiente* q.s.p..... 1 com rev lib retard

*fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, lactose monoidratada, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de silício, hipromelose, macrogol, copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila, óxido de ferro amarelo, dióxido de titânio, amarelo crepúsculo laca de alumínio, citrato de trietila, polissorbato 80, simeticona, hidróxido de sódio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento está indicado para o tratamento de:

- Formas degenerativas e inflamatórias de reumatismo: artrite reumatoide; espondilite anquilosante; osteoartrite e espondilartrite; síndromes dolorosas da coluna vertebral; reumatismo não articular;
- Crises agudas de gota;
- Inflamações pós-traumáticas e pós-operatórias dolorosas e edema, como por exemplo, após cirurgia dentária ou ortopédica;
- Condições inflamatórias e/ou dolorosas em ginecologia, como por exemplo, dismenorreia primária ou anexite;
- Como auxiliar no tratamento de processos infecciosos acompanhados de dor e inflamação de ouvido, nariz ou garganta, como por exemplo, faringoamigdalites, otites. De acordo com os princípios terapêuticos gerais, a doença de fundo deve ser tratada com a terapia básica adequadamente. Febre isolada não é uma indicação.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O diclofenaco sódico é um produto bem estabelecido.

O diclofenaco sódico tem efeito efetivo especialmente na dor relativa à inflamação tecidual.

Estudos demonstram a diminuição do consumo de narcóticos devido ao decréscimo de dores pós-operatórias, quando 75 mg de diclofenaco sódico é administrado, por via intramuscular, uma ou duas vezes ao dia, ou a mesma dose, por via endovenosa, em infusão de 5 mg/hora. O diclofenaco sódico – entérico e comprimidos – é efetivo na supressão dos sinais de inflamação pós-operatória, especialmente de cirurgia dentária.

Três doses diárias de diclofenaco, 50 mg, aliviaram as dores de diversos tipos de danos teciduais quando comparadas ao placebo em estudo multicêntrico, duplo-cego com 229 pacientes.

Síndromes dolorosas da coluna têm sua intensidade diminuída quando tratadas com diclofenaco, como demonstrou estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego entre 227 pacientes.

Formas degenerativas e inflamatórias de reumatismo podem ser tratadas por diclofenaco. Estudos controlados por placebo demonstraram que o diclofenaco age no tratamento de artrite reumatoide com doses diárias de 75 a 200 mg.

A eficácia de comprimidos revestidos de liberação prolongada de 100 mg de diclofenaco foi avaliada entre 414 pacientes com distúrbios reumáticos, incluindo reumatismo não articular. Observou-se resposta terapêutica satisfatória em 89,4% dos pacientes no 10º dia de tratamento e de 94,7% no 20º dia.

No tratamento de osteoartrite, segundo revisão da literatura internacional (n=15.000), observa-se eficácia na utilização de diclofenaco.

Na espondilite anquilosante observa-se eficácia do tratamento agudo e crônico com diclofenaco para o alívio

dos sintomas, sendo ele o agente mais bem tolerado pelos pacientes.

Condições ginecológicas dolorosas, principalmente dismenorreia, são aliviadas pela administração de diclofenaco sódico entre 75 e 150 mg diários.

No tratamento de crises de gota entre 57 pacientes observou-se alívio da dor após 48 horas de tratamento com diclofenaco injetável. Estudos abertos e controlados demonstraram que anti-inflamatórios não esteroidais, entre eles o diclofenaco sódico, são efetivos no tratamento da cólica biliar.

A administração de 75 mg de diclofenaco, por via oral, foi efetiva no tratamento de 91% dos pacientes com cólica renal aguda após uma hora, em estudo randomizado prospectivo. O alívio foi observado até 3 horas após a administração. A administração de 50 mg ou 75 mg de diclofenaco intramuscular tem a mesma eficácia do estudo acima, mas com início de ação observado após 30 minutos.

Referências bibliográficas

1. Burian M, Tegeder I, Seegel M, Geisslinger G. Peripheral and central antihyperalgesic effects of diclofenac in model of human inflammatory pain. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74 (2): 113-20.
2. Rhodes M, Conacher I, Morrith G et al: Nonsteroidal antiinflammatory drugs for postthoracotomy pain: a prospective controlled trial after lateral thoractomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103:17-20.
3. Laitinen J & Nuutinen L: Intravenous diclofenac coupled with PCA fentanyl for pain relief after total hip replacement. *Anesthesiology* 1992; 76:194-198.
4. Anderson SK & al Shaikh BA: Diclofenac in combination with opiate infusion after joint replacement surgery. *Anaesth Intensive Care* 1991; 19:535-538.
5. Hodsman NB, Burns J, Blyth A et al: The morphine sparing effects of diclofenac sodium following abdominal surgery. *Anaesthesia* 1987; 42:1005-1008.
6. Casali R, Silvestri V, Pagni AM et al: Effetto analgesico del diclofenac in chirurgia toracica (Italian). *Acta Anaest Ital* 1985; 36:123-127.
7. Tsuzuki M, Yoshida S, Takata S et al: Clinical trial of GP 45,840-a new analgesic antiinflammatory agent. *ShikaiTenbo* (Prospect of Dental Field) 1973; 41:14.
8. Kantor TG: Use of diclofenac in analgesia. *Am J Med* 1986; 80(suppl 4B):64-69.
9. Matthews RW, Scully CM & Levers BG: The efficacy of diclofenac sodium (Voltrol(R)) with and without paracetamol in the control of post-surgical dental pain. *Br Dent J* 1984; 157:357-359.
10. Mayer M & Weiss P: A double-blind trial of the anti-inflammatory and analgesic action of diclofenac sodium following maxillary surgery. *Dtsch Zahnarzt Z* 1980; 35:559-563.
11. Mayer M & Weiss P: Results of an intra-individual comparative double-blind study on the effect of diclofenac sodium (Voltaren(R)) versus placebo in bilateral wisdom tooth extraction. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir* 1980a;4:106-109.
12. Bakshi R, Rotman H, Shaw M et al: Double-blind, multicenter evaluation of the efficacy and tolerability of diclofenac dispersible in the treatment of acute soft-tissue injuries. *Clin Ther* 1995; 17:30-37.
13. Schattenkirchner M & Milachowski KA. A double-blind, multicentre, randomised clinical trial compare the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol*, 2003. 22(2): 127-35.
14. Abrams GJ, Solomon L & Meyers OL: A long-term study of diclofenac sodium in the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *S Afr Med J* 1978; 53:442.
15. Caldwell JR: Efficacy and safety of diclofenac sodium in rheumatoid arthritis: experience in the United States. *Am J Med* 1986; 80:43-47.
16. Weisman MH: Double-blind randomized trial of diclofenac sodium versus placebo in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 1986; 8:427-438.
17. Al-Sharkawi MS: A multicentre study of diclofenac sodium slow-release (Voltaren(R) Retard) in the treatment of rheumatic disorders in the kingdom of Saudi Arabia. *J Int Med Res* 1984; 12:244-249.
18. Altman R: International experiences with diclofenac in osteoarthritis. *Am J Med* 1986; 80(suppl 4B):48-52.
19. Ward JR: Efficacy of diclofenac in osteoarthritis: experience in the United States. *Am J Med* 1986; 80(suppl4B):53-57.
20. Manz G & Franke M: Diclofenac-Na bei ankylosierender spondylitis. *Fortschr Med* 1977; 95:1706.
21. Nahir AM & Scharf Y: A comparative study of diclofenac and sulindac in ankylosing spondylitis.

Rheumatol Rehabil 1980; 19:193-198.

22. Khan MA: Diclofenac in the treatment of ankylosing spondylitis: review of worldwide clinical experience and report of a double-blind comparison with indomethacin. *Semin Arthritis Rheum* 1985; 15(suppl 1):80-84.
23. Calabro JJ: Efficacy of diclofenac in ankylosing spondylitis. *Am J Med* 1986; 80(suppl 4B):58-63.
24. McKenna F: Efficacy of diclofenac/misoprostol vs diclofenac in the treatment of ankylosing spondylitis. *Drugs* 1993; 45(suppl):24-30.
25. Rihiluoma R, Wuolijoki E & Pulkinen MO: Treatment of primary dysmenorrhea with diclofenac sodium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1981; 12:189-194.
26. Ingemanson CA, Carrington B & Silkstrom B: Diclofenac in the treatment of primary dysmenorrhea. *Curr Ther Res* 1981; 30:632-639.
27. Gillberg LE, Harsten AS & Stahl LB: Preoperative diclofenac sodium reduces post-laparoscopy pain. *Can J Anaesth* 1993; 40:406-408.
28. Holman RM & Celinska E: Voltarol in the treatment of acute gout - a double-blind trial in general practice, in Chiswell RJ & Birdwood GFB (eds): Current Themes in Rheumatology. Condensed Report of a Geigy Symposium, Albufeira, Portugal. *Cambridge Medical Publications*, 1981; pp 14-15.
29. Akriviadis EA, Hatzigavriel M, Kapnias D et al: Treatment of biliary colic with diclofenac: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1997; 113:225-231.
30. Brogini M, Corbetta E, Grossi E et al: Diclofenac sodium in biliary colic: a double-blind trial. *Br Med J* 1984; 288:1042.
31. Lundstam S, Tveit E & Kral JG: Prostaglandin synthesis inhibition by diclofenac-Na in biliary pain (abstract). *Eur J Clin Invest* 1983; 13:A1.
32. Thornell E, Jansson R, Kral JG et al: Inhibition of prostaglandin synthesis as a treatment for biliary pain. *Lancet* 1979; 1:584.
33. Induhara R, Vaidyanathan S & Sankaranerayanan A: Oral diclofenac sodium in the treatment of acute renal colic: a prospective randomized study. *Clin Trials J* 1990; 27:295-300
34. Lundstam SO, Wahlander LA, Leissner KH et al: Prostaglandin-synthetase inhibition with diclofenac sodium in treatment of renal colic: comparison with use of a narcotic analgesic. *Lancet* 1982; 1:1096-1097.
35. Vignoni A, Fierro A, Moreschini G et al: Diclofenac sodium in ureteral colic: a double-blind comparison trial with placebo. *J Int Med Res* 1983; 11:303-307.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: anti-inflamatórios e antirreumáticos não esteroidais derivados do ácido acético e substâncias relacionadas (código ATC: M01A B05).

Mecanismo de ação

O diclofenaco sódico contém diclofenaco sódico, substância não esteroide, com acentuadas propriedades antirreumática, anti-inflamatória, analgésica e antipirética.

A inibição da biossíntese de prostaglandina, que foi demonstrada em experimentos, é considerada fundamental no seu mecanismo de ação. As prostaglandinas desempenham um importante papel na causa da inflamação, da dor e da febre.

O diclofenaco sódico in vitro não suprime a biossíntese de proteoglicanos na cartilagem, em concentrações equivalentes às concentrações atingidas no homem.

Farmacodinâmica

Em doenças reumáticas, as propriedades anti-inflamatória e analgésica de diclofenaco sódico fazem com que haja resposta clínica, caracterizada por acentuado alívio de sinais e sintomas, como dor em repouso, dor ao movimento, rigidez matinal e inflamação das articulações, bem como melhora funcional.

Em condições inflamatórias pós-operatórias e pós-traumáticas, diclofenaco sódico alivia rapidamente tanto a dor espontânea quanto a relacionada ao movimento e diminui o inchaço inflamatório e o edema do ferimento. Estudos clínicos demonstraram que diclofenaco sódico também exerce um pronunciado efeito analgésico na dor moderada e na grave de origem não reumática. Estudos clínicos revelaram que, na dismenorreia primária, diclofenaco sódico é capaz de melhorar a dor e reduzir a intensidade do sangramento.

Farmacocinética

- Absorção

O diclofenaco é completamente absorvido dos comprimidos gastrorresistentes após sua passagem pelo estômago. Embora a absorção seja rápida, seu início pode ser retardado devido ao revestimento gastrorresistente do comprimido.

O pico médio das concentrações plasmáticas de 1,5 mcg/mL (5 mcmol/L) é atingido em média 2 horas após o uso de um comprimido de 50 mg.

A passagem dos comprimidos pelo estômago é mais lenta quando ingerido durante ou após as refeições do que quando ingerido antes das refeições, mas a quantidade de diclofenaco absorvida permanece a mesma.

Como aproximadamente metade do diclofenaco é metabolizado durante sua primeira passagem pelo fígado (efeito de “primeira passagem”), a área sob a curva de concentração (AUC) após administração retal ou oral é cerca de metade daquela observada com uma dose parenteral equivalente.

O comportamento farmacocinético não se altera após administrações repetidas. Não ocorre acúmulo desde que sejam observados os intervalos de dosagem recomendados.

- Distribuição

99,7% do diclofenaco liga-se a proteínas séricas, predominantemente à albumina (99,4%). O volume de distribuição aparente calculado é de 0,12-0,17 L/kg.

O diclofenaco penetra no fluido sinovial, onde as concentrações máximas são medidas de 2-4 horas após serem atingidos os valores de pico plasmático. A meia-vida aparente de eliminação do fluido sinovial é de 3-6 horas. Duas horas após atingidos os valores de pico plasmático, as concentrações da substância ativa já são mais altas no fluido sinovial que no plasma, permanecendo mais altas por até 12 horas.

O diclofenaco foi detectado em baixa concentração (100 ng/mL) no leite materno em uma lactante. A quantidade estimada ingerida por uma criança que consome leite materno é equivalente a 0,03 mg /kg/dia de dose.

- Biotransformação/metabolismo

A biotransformação do diclofenaco ocorre parcialmente por glicuronidação da molécula intacta, mas principalmente por hidroxilação e metoxilação simples e múltipla, resultando em vários metabólitos fenólicos (3'-hidroxi-, 4'-hidroxi-, 5- hidroxi-, 4',5-hidroxi- e 3'-hidroxi-4'-metoxi-diclofenaco), a maioria dos quais são convertidos a conjugados

glicurônicos. Dois desses metabólitos fenólicos são biologicamente ativos, mas em extensão muito menor que o diclofenaco.

- Eliminação

O clearance (depuração) sistêmico total do diclofenaco do plasma é de 263 ± 56 mL/min (valor médio \pm DP). A meia-vida terminal no plasma é de 1-2 horas. Quatro dos metabólitos, incluindo os dois ativos, também têm meia-vida plasmática curta de 1-3 horas. Um metabólito, 3'-hidroxi-4'-metoxi-diclofenaco, tem meia-vida plasmática mais longa. Entretanto, esse metabólito é virtualmente inativo.

Cerca de 60% da dose administrada é excretada na urina como conjugado glicurônico da molécula intacta e como metabólitos, a maioria dos quais são também convertidos a conjugados glicurônicos. Menos de 1% é excretado como substância inalterada. O restante da dose é eliminada como metabólitos através da bile nas fezes.

- Linearidade/não linearidade

A quantidade absorvida é linearmente relacionada à dose.

- Populações especiais

Pacientes geriátricos: não foram observadas diferenças idade-dependente relevantes na absorção, metabolismo ou excreção do fármaco.

Insuficiência renal: em pacientes com insuficiência renal não se pode inferir, a partir da cinética de dose-única, o acúmulo da substância ativa inalterada quando se aplica o esquema normal de dose. A um clearance (depuração) de creatinina < 10 mL/min, os níveis plasmáticos de steady-state (estado de equilíbrio) calculados dos hidróxi metabólitos são cerca de 4 vezes maiores que em indivíduos normais. Entretanto, os metabólitos são, ao final, excretados através da bile.

Insuficiência hepática: em pacientes com hepatite crônica ou cirrose não descompensada, a cinética e metabolismo do diclofenaco é a mesma que em pacientes sem doença hepática.

Dados de segurança pré-clínicos

Dados pré-clínicos de estudos de toxicidade com doses agudas ou repetidas, bem como estudos de genotoxicidade, mutagenicidade, carcinogenicidade com diclofenaco relevaram que diclofenaco nas doses terapêuticas recomendadas não causa nenhum dano específico para humanos. Em estudos pré-clínicos padrão, não houve nenhuma evidência de que diclofenaco possui potencial efeito teratogênico em camundongos, ratos e coelhos.

O diclofenaco não influencia a fertilidade das matrizes (ratos). Exceto pelos efeitos fetais em doses maternas

tóxicas, o desenvolvimento pré, peri e pós-natal da prole também não foi afetado.

A administração de AINEs (incluindo diclofenaco) inibiu a ovulação de coelho e implantação e placentação em ratos, e levou a um fechamento prematuro do canal arterial em ratas grávidas. Doses maternas tóxicas de diclofenaco foram associadas com distocia, gestação prolongada, diminuição da sobrevivência fetal e retardo do crescimento intrauterino em ratos. Os leves efeitos do diclofenaco sobre os parâmetros de reprodução e parto, bem como a constrição do canal arterial no útero são consequências farmacológicas desta classe de inibidores da síntese de prostaglandinas (vide “Contraindicações”, “Gravidez e lactação”).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para:

- Hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a qualquer outro componente da formulação;
- Úlcera gástrica ou intestinal ativa, sangramento ou perfuração (vide “Advertências e precauções” e “Reações adversas”);
- No último trimestre de gravidez (vide “Gravidez e lactação”);
- Insuficiência hepática;
- Insuficiência renal (GFR < 15 mL/min/1,73m²);
- Insuficiência cardíaca grave (vide “Advertências e precauções”);
- Como outros agentes anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), diclofenaco sódico também é contraindicado em pacientes nos quais o uso de ácido acetilsalicílico ou outros AINEs pode provocar asma, angioedema, urticária ou rinite aguda (isto é, reatividade cruzada induzida por AINE) (vide “Advertências e precauções” e “Reações adversas”).

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com falência hepática e falência renal.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência cardíaca grave (vide “Advertências e precauções”).

No 1º e 2º trimestres este medicamento pertence à categoria de risco de gravidez C, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

No 3º trimestre este medicamento pertence à categoria de risco de gravidez D, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Efeitos gastrintestinais

Sangramento, ulcerações ou perfuração gastrintestinal, que podem ser fatais, foram relatados com todos os AINEs, incluindo diclofenaco, podendo ocorrer a qualquer momento durante o tratamento com ou sem sintomas de advertência ou história prévia de eventos gastrintestinais sérios. Estes, em geral, apresentam consequências mais sérias em pacientes idosos. Se ocorrer sangramento ou ulceração gastrintestinal em pacientes recebendo diclofenaco sódico, o tratamento deve ser descontinuado.

Assim como com outros AINEs, incluindo diclofenaco, acompanhamento médico rigoroso é imprescindível e deve-se ter cautela particular quando prescrever diclofenaco sódico a pacientes com sintomas indicativos de distúrbios gastrintestinais ou histórico sugestivo de ulceração gástrica ou intestinal, sangramento ou perfuração (vide “Reações adversas”). O risco de sangramento gastrintestinal é maior com o aumento das doses de AINEs e em pacientes com histórico de úlcera, complicando particularmente em casos de hemorragia ou perfuração, e em pacientes idosos.

Para reduzir o risco de toxicidade gastrintestinal em pacientes com histórico de úlcera, complicando particularmente em casos de hemorragia ou perfuração, e em pacientes idosos, o tratamento deve ser iniciado e mantido com a menor dose eficaz.

Para estes pacientes, uma terapia concomitante com agentes protetores (ex.: inibidores da bomba de próton) deve ser considerada, e também para pacientes que precisam usar concomitantemente ácido acetilsalicílico em baixa dose ou outros medicamentos que podem aumentar o risco gastrintestinal.

Pacientes com histórico de toxicidade gastrintestinal, particularmente os idosos, devem reportar quaisquer sintomas abdominais não usuais (especialmente sangramento gastrintestinal). Para pacientes tomando medicações concomitantes que podem aumentar o risco de ulceração ou sangramento, como por exemplo, corticoide sistêmicos, anticoagulantes, agentes antiplaquetários ou inibidores seletivos da recaptção de serotonina recomenda-se cuidado especial ao usar diclofenaco sódico (vide “Interações medicamentosas”).

Acompanhamento médico estreito e cautela devem ser exercidos em pacientes com colite ulcerativa ou doença de Crohn, uma vez que esta condição pode ser exacerbada (vide “Reações adversas”).

Os AINEs, incluindo o diclofenaco, podem estar associados ao aumento do risco de vazamento da anastomose gastrointestinal. Recomenda-se acompanhamento médico cuidadoso e cautela ao usar diclofenaco sódico após cirurgia gastrointestinal.

Efeitos cardiovasculares

O tratamento com AINEs, incluindo o diclofenaco, particularmente em dose elevada e em períodos prolongados, pode ser associado com um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos cardiovasculares graves (incluindo infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral).

O tratamento com diclofenaco sódico geralmente não é recomendado a pacientes com doença cardiovascular estabelecida (insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquêmica, doença arterial periférica) ou hipertensão não controlada.

Se necessário, os pacientes com doença cardiovascular estabelecida, hipertensão não controlada, ou fatores de risco significativos para doença cardiovascular (ex.: hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus e tabagismo) devem ser tratados com diclofenaco sódico só depois de cuidadosa avaliação e apenas em doses ≤ 100 mg ao dia, quando o tratamento continuar por mais de 4 semanas. Como os riscos cardiovasculares do diclofenaco podem aumentar com a dose e duração da exposição, a menor dose diária efetiva deve ser utilizada no menor período possível. A necessidade do paciente para o alívio sintomático e a resposta à terapia deve ser reavaliada periodicamente, especialmente quando o tratamento continuar por mais de 4 semanas.

Os pacientes devem estar atentos para os sinais e sintomas de eventos aterotrombóticos sérios (ex.: dor no peito, falta de ar, fraqueza, fala arrastada), que podem ocorrer sem avisos. Os pacientes devem ser instruídos a procurar o médico imediatamente em caso de um evento como estes.

Efeitos hematológicos

Durante o tratamento prolongado com diclofenaco sódico assim como com outros AINEs, é recomendado o monitoramento do hemograma. Assim como outros AINEs, diclofenaco pode inibir temporariamente a agregação plaquetária. Os pacientes com distúrbios hemostáticos devem ser cuidadosamente monitorados.

Efeitos respiratórios (asma pré-existente)

Em pacientes com asma, rinites alérgicas sazonais, inchaço na mucosa nasal (ex.: pólipos nasais), doenças pulmonares obstrutivas crônicas ou infecções crônicas do trato respiratório (especialmente se relacionado à sintomas alérgicos como rinites), reações devido aos AINEs como exacerbação da asma (chamada como intolerância a analgésicos/analésicos-asma), edema de Quincke ou urticária, são mais frequentes que em outros pacientes. Desta forma, recomenda-se precaução especial para estes pacientes (prontidão para emergência). Esta recomendação aplica-se também a pacientes alérgicos a outras substâncias, como por exemplo, aparecimento de reações cutâneas, prurido ou urticária.

Efeitos hepatobiliares

Acompanhamento médico estreito é necessário quando prescrito diclofenaco sódico a pacientes com função hepática debilitada, uma vez que esta condição pode ser exacerbada.

Do mesmo modo que com outros AINEs, incluindo diclofenaco, pode ocorrer elevação dos níveis de uma ou mais enzimas hepáticas. Durante tratamentos prolongados com diclofenaco sódico (por exemplo, na forma de comprimidos), é recomendado o monitoramento constante da função hepática como medida preventiva. Se os testes anormais para a função hepática persistirem ou piorarem, se os sinais e sintomas clínicos consistentes com a doença hepática se desenvolverem, ou se outras manifestações ocorrerem (ex.: eosinofilia, rash), diclofenaco sódico deve ser descontinuado. Hepatite poderá ocorrer com o uso de diclofenaco sem sintomas prodrômicos.

Deve-se ter cautela ao administrar diclofenaco sódico a pacientes com porfiria hepática, uma vez que o medicamento pode desencadear uma crise.

Reações cutâneas

Reações cutâneas sérias, algumas delas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, foram relatadas muito raramente associadas ao uso de AINEs, incluindo diclofenaco sódico (vide “Reações adversas”). Os pacientes aparentemente têm maior risco para estas

reações logo no início do tratamento, com o início da reação ocorrendo, na maioria dos casos, no primeiro mês de tratamento. O diclofenaco sódico deve ser descontinuado no primeiro aparecimento de rash cutâneo, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Assim como com outros AINEs, reações alérgicas incluindo reações anafiláticas/anafilactoides, podem também ocorrer em casos raros com diclofenaco, sem exposição prévia ao medicamento.

Efeitos renais

Como retenção de líquidos e edema foram reportados em associação à terapia com AINEs, incluindo diclofenaco, deve ser dedicada atenção especial a pacientes com deficiência da função cardíaca ou renal, história de hipertensão, pacientes idosos, pacientes sob tratamento concomitante com diuréticos ou outros medicamentos que podem impactar significativamente na função renal e àqueles com depleção substancial do volume extracelular de qualquer origem, por exemplo, nas condições pré ou pós-operatória no caso de cirurgias de grande porte (vide “Contraindicações”). Nestes casos, ao utilizar diclofenaco sódico é recomendado o monitoramento da função renal como medida preventiva. A descontinuação do tratamento é seguida pela recuperação do estado de pré-tratamento.

Interações com AINEs

O uso concomitante de diclofenaco sódico com outros AINEs sistêmicos incluindo inibidores seletivos da COX-2 deve ser evitado devido ao potencial aumento de reações adversas (vide “Interações medicamentosas”).

Mascarando sinais de infecções

Assim como outros AINEs, diclofenaco pode mascarar os sinais e sintomas de infecção devido a suas propriedades farmacodinâmicas.

Excipientes especiais

O diclofenaco sódico comprimidos revestidos de liberação retardada contém lactose e, desta forma, não é recomendado para pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase grave ou mal absorção glicose-galactose.

Pacientes idosos

Recomenda-se precaução por patologias associadas, especialmente em pacientes idosos debilitados ou naqueles com baixo peso corporal.

Crianças e adolescentes

Devido a sua dosagem, diclofenaco sódico não é indicado para pacientes abaixo de 18 anos de idade.

Gravidez e lactação

- Mulheres em idade fértil

Não há dados para sugerir qualquer recomendação para mulheres em idade fértil.

- Gravidez

Não há dados suficientes sobre o uso de diclofenaco em mulheres grávidas. Alguns estudos epidemiológicos sugerem um risco aumentado de aborto espontâneo após o uso de um inibidor de síntese de prostaglandina (como os AINEs) no início da gravidez, no entanto, os dados gerais são inconclusivos. O diclofenaco sódico não deve ser usado nos 2 primeiros trimestres de gravidez a não ser que o benefício esperado para mãe justifique o risco potencial para o feto. Risco de insuficiência renal fetal com oligodrâmnios subsequentes foram observados quando AINEs (incluindo diclofenaco) foram usados a partir da vigésima semana de gravidez.

Assim como outros AINEs, o uso de diclofenaco é contraindicado nos três últimos meses de gestação pela possibilidade de ocorrer inércia uterina, e/ou fechamento prematuro do canal arterial (vide “Contraindicações” e “Dados de segurança pré-clínicos”).

No 1º e 2º trimestres este medicamento pertence à categoria de risco de gravidez C, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

No 3º trimestre este medicamento pertence à categoria de risco de gravidez D, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

- **Lactação**

Assim como outros AINEs, pequenas quantidades de diclofenaco passam para o leite materno. Desta forma, diclofenaco sódico não deve ser administrado durante a amamentação para evitar efeitos indesejáveis na criança.

- **Fertilidade**

Assim como outros AINEs, o uso de diclofenaco sódico pode prejudicar a fertilidade feminina e, por isto, deve ser evitado por mulheres que estão tentando engravidar. Para mulheres que tenham dificuldade de engravidar ou cuja fertilidade está sob investigação, a descontinuação de diclofenaco sódico deve ser considerada.

Habilidade de dirigir e/ou operar máquinas

É improvável que o uso de diclofenaco sódico afete a capacidade de dirigir, operar máquinas ou fazer outras atividades que requeiram de atenção especial.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações a seguir incluem aquelas observadas com diclofenaco sódico comprimidos revestidos de liberação retardada e/ou outras formas farmacêuticas contendo diclofenaco.

Interações observadas a serem consideradas

- **inibidores da CYP2C9:** recomenda-se precaução ao prescrever diclofenaco com inibidores da CYP2C9 (tais como voriconazol), o que poderia resultar em um aumento significativo nas concentrações de pico plasmático e exposição ao diclofenaco;

- **lítio:** se usados concomitantemente, diclofenaco pode elevar as concentrações plasmáticas de lítio. Neste caso, recomenda-se monitoramento do nível de lítio sérico;

- **digoxina:** se usados concomitantemente, diclofenaco pode elevar as concentrações plasmáticas de digoxina. Neste caso, recomenda-se monitoramento do nível de digoxina sérica;

- **diuréticos e agentes anti-hipertensivos:** assim como outros AINEs, o uso concomitante de diclofenaco com diuréticos ou anti-hipertensivos (ex.: betabloqueadores, inibidores da ECA), pode diminuir o efeito anti-hipertensivo.

Desta forma, esta combinação deve ser administrada com cautela e pacientes, especialmente idosos, devem ter sua pressão sanguínea periodicamente monitorada. Os pacientes devem estar adequadamente hidratados e deve-se considerar o monitoramento da função renal após o início da terapia concomitante e periodicamente durante o tratamento, particularmente para diuréticos e inibidores da ECA, devido ao aumento do risco de nefrotoxicidade (vide “Advertências e precauções”);

- **ciclosporina e tacrolimo:** diclofenaco, assim como outros AINEs, pode aumentar a toxicidade nos rins, causada pela ciclosporina e tacrolimo, devido ao seu efeito nas prostaglandinas renais. Desta forma, diclofenaco deve ser administrado em doses inferiores àquelas usadas em pacientes que não estão em tratamento com ciclosporina ou tacrolimo;

- **medicamentos conhecidos por causar hipercalemia:** o tratamento concomitante com diuréticos poupadores de potássio, ciclosporina, tacrolimo ou trimetoprima podem ser associados com o aumento dos níveis séricos de potássio, que deve ser monitorado frequentemente (vide “Advertências e precauções”);

- **antibacterianos quinolônicos:** houve relatos isolados de convulsões que podem estar associadas ao uso concomitante de quinolonas e AINEs.

Interações previstas a serem consideradas

- **outros AINEs e corticoides:** a administração concomitante de diclofenaco com outros AINEs sistêmicos ou corticoides, pode aumentar a frequência de efeitos gastrointestinais indesejados (vide “Advertências e precauções”);

- **anticoagulantes e agentes antiplaquetários:** deve-se ter cautela no uso concomitante uma vez que pode aumentar o risco de hemorragias (vide “Advertências e precauções”). Embora investigações clínicas não indiquem que diclofenaco possa afetar a ação dos anticoagulantes, existem relatos do aumento do risco de hemorragia em pacientes recebendo diclofenaco e anticoagulantes concomitantemente. Desta maneira, recomenda-se monitoramento próximo nestes pacientes;

- **inibidores seletivos da recaptção da serotonina:** a administração concomitante com AINEs sistêmicos, incluindo diclofenaco e inibidores seletivos da recaptção da serotonina, pode aumentar o risco de sangramento gastrointestinal (vide “Advertências e precauções”);

- **antidiabéticos:** estudos clínicos têm demonstrado que o diclofenaco pode ser administrado juntamente com agentes antidiabéticos orais sem influenciar em seus efeitos clínicos. Entretanto, existem relatos isolados de

efeitos hipo e hiperglicemiantes, determinando a necessidade de ajuste posológico dos agentes antidiabéticos durante o tratamento com diclofenaco. Por esta razão, o monitoramento dos níveis de glicose no sangue deve ser realizado como medida preventiva durante a terapia concomitante;

Houve também relatos isolados de acidose metabólica quando diclofenaco foi coadministrado com metformina, principalmente em pacientes com insuficiência renal pré-existente.

- **fenitoína:** quando se utiliza fenitoína concomitantemente com o diclofenaco, o acompanhamento das concentrações plasmáticas de fenitoína é recomendado devido a um esperado aumento na exposição à fenitoína;

- **metotrexato:** deve-se ter cautela quando AINEs, incluindo diclofenaco, são administrados menos de 24 horas antes ou após tratamento com metotrexato uma vez que pode elevar a concentração sérica do metotrexato, aumentando a sua toxicidade;

- **indutores da CYP2C9:** cautela é recomendada na coprescrição de diclofenaco e indutores da CYP2C9 (tais como a rifampicina), o que poderia resultar em uma diminuição significativa na concentração plasmática e exposição do diclofenaco.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

Comprimido revestido de liberação retardada na cor laranja, circular e biconvexo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Como uma recomendação geral, a dose deve ser individualmente ajustada. As reações adversas podem ser minimizadas utilizando a menor dose efetiva no período de tempo mais curto necessário para controlar os sintomas (vide “Advertências e precauções”).

Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros com auxílio de um líquido, preferencialmente antes das refeições.

Posologia

População alvo geral: adultos

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

Para casos mais leves, assim como para terapia de longo prazo, 75 a 100 mg por dia são, geralmente, suficientes. A dose total diária deve ser dividida em 2 a 3 doses.

Para suprimir a dor noturna e a rigidez matinal, o tratamento com comprimidos durante o dia pode ser suplementado pela administração de supositórios ao deitar-se (até uma dose diária máxima de 150 mg).

No tratamento da dismenorrea primária, a dose diária, que deve ser individualmente adaptada, é geralmente de 50 a 150 mg. Inicialmente devem ser administradas doses de 50 a 100 mg e, se necessário, estas doses devem ser elevadas no decorrer de vários ciclos menstruais até o máximo de 200 mg/dia. O tratamento deve iniciar-se aos primeiros sintomas e, dependendo da sintomatologia, continuar por alguns dias.

Populações especiais

Crianças e adolescentes (abaixo de 18 anos de idade)

Devido a sua dosagem, diclofenaco sódico não é indicado para pacientes abaixo de 18 anos de idade.

Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)

Em geral, nenhum ajuste na dose inicial é necessário para pacientes idosos. Entretanto, precaução é indicada por patologias associadas, especialmente para pacientes idosos debilitados ou aqueles com baixo peso corporal (vide “Advertências e precauções”).

Doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco cardiovascular significativos

O tratamento com diclofenaco sódico geralmente não é recomendado em pacientes com doença

cardiovascular estabelecida ou hipertensão não controlada. Se necessário, pacientes com doença cardiovascular estabelecida, hipertensão não controlada, ou fatores de risco significativos para doenças cardiovasculares, devem ser tratados com diclofenaco sódico somente após avaliação cuidadosa e somente para doses diárias ≤ 100 mg, se tratados por mais do que 4 semanas (vide “Advertências e precauções”).

Insuficiência renal

O diclofenaco sódico é contraindicado a pacientes com insuficiência renal ($\text{GFR} < 15 \text{ mL/min/1,73m}^2$) (vide “Contraindicações”). Não foram realizados estudos específicos em pacientes com insuficiência renal, portanto não pode ser feita recomendação no ajuste específico da dose. Recomenda-se cautela quando diclofenaco sódico é administrado a pacientes com insuficiência renal (vide “Advertências e precauções”).

Insuficiência hepática

O diclofenaco sódico é contraindicado a pacientes com insuficiência hepática (vide “Contraindicações”). Não foram realizados estudos específicos em pacientes com insuficiência hepática, portanto não pode ser feita recomendação no ajuste específico da dose. Recomenda-se cautela quando diclofenaco sódico é administrado a pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (vide “Advertências e precauções”).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas a medicamento de estudos clínicos, relatos espontâneos e casos de literatura estão listados pelo sistema MedDRA de classe de órgão. Dentro de cada classe de órgão, as reações adversas estão ordenadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações estão apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa segue a seguinte convenção (CIOMS III):

Muito comum: $> 1/10$ Comum: $\geq 1/100$; $< 1/10$ Incomum: $\geq 1/1.000$; $< 1/100$ Rara: $\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$

Muito rara: $< 1/10.000$

As reações adversas a seguir incluem aquelas reportadas com diclofenaco sódico comprimidos e/ou outras formas farmacêuticas contendo diclofenaco em uso por curto ou longo prazo.

- Sangue e distúrbios do sistema linfático

Muito rara: trombocitopenia, leucopenia, anemia (incluindo hemolítica e aplástica) e agranulocitose.

- Distúrbios do sistema imunológico

Rara: reações de hipersensibilidade, anafiláticas e anafilactoides (incluindo hipotensão e choque). Muito rara: angioedema (incluindo edema facial).

- Distúrbios psiquiátricos

Muito rara: desorientação, depressão, insônia, pesadelos, irritabilidade, distúrbios psicóticos.

- Distúrbios do sistema nervoso

Comum: cefaleia, tontura. Rara: sonolência.

Muito rara: parestesia, distúrbios da memória, convulsões, ansiedade, tremores, meningite asséptica, disgeusia, acidente cerebrovascular.

- Distúrbios oculares

Muito rara: deficiência visual, visão borrada, diplopia.

- Distúrbios do labirinto e do ouvido

Comum: vertigem.

Muito rara: zumbido, deficiência auditiva.

- Distúrbios cardíacos

Incomum*: infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, palpitação, dores no peito.

Frequência desconhecida: Síndrome de Kounis.

- Distúrbios vasculares

Muito rara: hipertensão, vasculite.

- Distúrbios mediastinal, torácico e respiratório

Rara: asma (incluindo dispneia). Muito rara: pneumonite.

- Distúrbios do trato gastrointestinal

Comum: náusea, vômito, diarreia, dispepsia, cólicas abdominais, flatulência, diminuição do apetite.

Rara: gastrites, sangramento gastrointestinal, hematêmese, diarreia sanguinolenta, úlcera gastrointestinal (com ou sem sangramento, estenose gastrointestinal ou perfuração, podendo conduzir a peritonite).

Muito rara: colites (incluindo colite hemorrágica, colite isquêmica e exacerbação da colite ulcerativa ou doença de Crohn), constipação, estomatite, glossite, distúrbios esofágicos, doença intestinal diafragmática, pancreatite.

- **Distúrbios hepatobiliares**

Comum: elevação das transaminases.

Rara: hepatite, icterícia, distúrbios hepáticos.

Muito rara: hepatite fulminante, necrose hepática, insuficiência hepática.

- **Pele e distúrbios dos tecidos subcutâneos**

Comum: rash. Rara: urticária.

Muito rara: dermatite bolhosa, eczema, eritema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell (necrólise epidérmica tóxica), dermatite esfoliativa, alopecia, reação de fotossensibilidade, púrpura, púrpura de Henoch-Schonlein e prurido.

- **Distúrbios urinários e renais**

Muito rara: lesão renal aguda (insuficiência renal aguda), hematúria, proteinúria, síndrome nefrótica, nefrite tubulointersticial, necrose papilar renal.

- **Distúrbios gerais e no local da administração**

Rara: edema.

* A frequência reflete os dados do tratamento de longo prazo com uma dose elevada (150 mg por dia).

Descrição das reações adversas selecionadas **Eventos aterotrombóticos**

Dados de metanálise e farmacoepidemiológicos apontam em relação a um pequeno aumento do risco de eventos aterotrombóticos (ex.: infarto do miocárdio), associado ao uso de diclofenaco, particularmente em doses elevadas (150 mg por dia) e durante tratamento de longo prazo (vide “Advertências e precauções”).

Efeitos visuais

Distúrbios visuais, tais como deficiência visual, visão borrada ou diplopia, parecem ser efeitos da classe AINEs e são geralmente reversíveis com a descontinuação. Um mecanismo provável para os distúrbios visuais é a inibição da síntese das prostaglandinas e outros compostos relacionados que alteram a regulação do fluxo sanguíneo da retina resultando em potenciais alterações da visão. Se estes sintomas ocorrem durante o tratamento com diclofenaco, um exame oftalmológico pode ser considerado para excluir outras causas.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Não há quadro clínico típico associado à superdose com diclofenaco.

A superdose pode causar sintomas tais como vômito, hemorragia gastrointestinal, diarreia, tontura, zumbido ou convulsões. Nocaso de intoxicação significativa, insuficiência aguda nos rins e insuficiência no fígado podem ocorrer.

Tratamento

O tratamento de intoxicações agudas com AINEs, incluindo diclofenaco, consiste essencialmente em medidas sintomáticas e de suporte. Tratamento sintomático e de suporte deve ser administrado em caso de complicações tais como hipotensão, insuficiência renal, convulsões, distúrbios gastrointestinais e depressão respiratória.

Medidas específicas tais como diurese forçada, diálise ou hemoperfusão provavelmente não ajudam na eliminação de AINEs, incluindo diclofenaco, devido a seu alto índice de ligação à proteínas e metabolismo extenso.

Em casos de superdose potencialmente tóxica, a ingestão de carvão ativado pode ser considerada para descontaminação do estômago (ex.: lavagem gástrica e vômito) após a ingestão de uma superdose potencialmente letal.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS-1.0235.1113

Farm. Resp.: Dra. Telma Elaine Spina

CRF-SP nº 22.234

Registrado, fabricado e embalado por: **EMS S/A**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP - CEP: 13186-901

CNPJ: 57.507.378/0003-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Ou

Fabricado por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**
Manaus/AM

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 03/09/2021.

bula-prof-384737-EMS-030921

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/02/2016	1222148/16-1	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula- RDC 60/12	N/A	N/A	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula- RDC 60/12	N/A	Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no bulário eletrônico da ANVISA e conforme publicação de Registro Clone.	VP/VPS	C omprimidos revestidos de liberação retardada 50 mg: embalagens com 10, 15, 20,30, 100*, 240** e 500** Comprimidos revestidos de liberação retardada.
19/02/2016	1283567/16-6	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula	N/A	Modificações conforme o medicamento de referência.	VP/VPS	Comprimidos revestidos de liberação retardada 50 mg: embalagens com 10, 15, 20,30, 100*, 240** e 500** Comprimidos revestidos de liberação retardada.
20/05/2016	1778507/16-3	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula	N/A	Modificações conforme o medicamento de referência.	VP/VPS	Comprimidos revestidos de liberação retardada 50 mg: embalagens com 10, 15, 20,30, 100*, 240** e 500** Comprimidos revestidos de liberação retardada.
04/06/2018	0445859/18-1	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula	N/A	3. Quando não devo usar este medicamento?	VP	Comprimidos revestidos de liberação retardada 50 mg: embalagens com 10, 15, 20,30, 100*, 240** e 500** Comprimidos revestidos de liberação retardada.
							8. Quais os males que este medicamento pode me causar?: Dizeres Legais		
							4. Contra indicações 5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas. Dizeres legais	VPS	
12/09/2019	2156984/19-3	(10452) – GENÉRICO – Notificação de	21/01/2016	1184239/16-3	10506- GENÉRICO	24/12/2018	O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	Comprimidos revestidos de liberação retardada 50

		alteração de			- Modificação Pós registro CLONE		DIZERES LEGAIS		mg: embalagens com 10, 15, 20,
		Texto de Bula					Contraindicações Advertências e precauções 9. Reações adversas DIZERES LEGAIS	VPS	30, 100*, 240** e 500** Comprimidos revestidos de liberação retardada.
27/07/2020	2459858/20-5	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	O que devo saber antes de usar este medicamento? DIZERES LEGAIS	VP	Comprimidos revestidos de liberação retardada 50 mg: embalagens com 10, 15, 20,30, 100*, 240** e 500** Comprimidos revestidos de liberação retardada.
						5. Advertências e precauções sologia e modo de usar DIZERES LEGAIS	VPS		
02/05/2021	1684766/21-1	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	NA	N/A	9. Reações adversas	VPS	Comprimidos revestidos de liberação retardada 50 mg: embalagens com 10, 15, 20,30, 100*, 240** e 500** Comprimidos revestidos de liberação retardada.
-	-	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	NA	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP VPS	Comprimido revestido de liberação retardada de 50 mg. Embalagem contendo 10, 15, 20, 30, 100*, 240** e 500** unidades.