

BENEVRAN  
LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.

Emulgel 1%

11,6 mg de diclofenaco dietilamônio

**BENEVRAN**  
**diclofenaco dietilamônio**

**I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**BENEVRAN**  
**diclofenaco dietilamônio**  
Gel tópico. Bisnagas com 60 g.

**USO TÓPICO**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 14 ANOS DE IDADE.**

**COMPOSIÇÃO:**

Cada g do BENEVRAN contém 11,6 mg de diclofenaco dietilamônio, equivalentes a 10,5 mg de diclofenaco potássico e 10,0 mg de diclofenaco sódico.

Excipientes: carbômer, dietilamina, propilenoglicol, petrolato líquido, oleato de decila, álcool cetoestearílico etoxilado, butil-hidroxitolueno, álcool isopropílico, essência melody e água purificada qsp,

**II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE**

**1) INDICAÇÕES:**

Alívio da dor, da inflamação e do inchaço em:

- Inflamações do tecido mole: de origem traumática dos tendões, ligamentos, músculos e articulações, por exemplo, devido à entorses, lesões, contusões, distensões, ou dores musculares (p.ex. torcicolo) e nas costas, bem como lesões oriundas de práticas esportivas<sup>1,2,3,4,5</sup>;
- Formas localizadas de reumatismos dos tecidos moles: Tendinite (por ex., cotovelo do tenista), bursite, síndrome do ombro e da mão, periartropatia<sup>3,4,6,7,8\*</sup>;
- Formas localizadas de reumatismo degenerativo: osteoartrose de articulações periféricas e columna vertebral<sup>4,9,10,11,12,13,14,15</sup>.

Para o alívio da dor de alguns tipos de artrites leves e localizadas (joelho e dedos).

**2) RESULTADOS DE EFICÁCIA:**

BENEVRAN demonstrou eficácia no alívio da dor e inflamação, bem como melhora no tempo de retorno às atividades normais em:

- inflamações do tecido mole, p.ex. entorses, lesões e contusões ou dores nas costas (injúrias esportivas)<sup>1</sup>
- reumatismos de tecido mole, p. ex. Tendinite, bursite<sup>2</sup>
- alívio da dor de artrite não séria nos joelhos e dedos <sup>3\*, 4</sup>

**3) CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

Grupo farmacoterapêutico: medicamento tópico para dor nas articulações e dor muscular. Medicamento antiinflamatório tópico, não-esteroidal, para uso tópico. (ATC M02A A15).

O diclofenaco é um medicamento antiinflamatório não-esteroidal (AINE), com pronunciadas propriedades analgésica, antiinflamatória e antipirética. A inibição da síntese de prostaglandinas é o mecanismo de ação primário do diclofenaco.

BENEVRAN é um medicamento antiinflamatório e analgésico desenvolvido para uso tópico. Nas inflamações e dores de origem traumática ou reumática, BENEVRAN alivia a dor, reduz o inchaço e diminui o tempo para o retorno às funções normais. Devido à base aquosa-alcoólica, o gel também exerce um efeito suavizante e refrescante.

Os dados clínicos demonstraram que BENEVRAN reduz a dor aguda em uma hora após a aplicação inicial ( $p < 0,0001$  contra o gel placebo). Noventa e quatro por cento (94%) dos pacientes respondeu a BENEVRAN após 2 dias de tratamento versus 8% com gel placebo ( $p < 0,0001$ ). A resolução de dor e deficiência funcional foram alcançados após 4 dias de tratamento com BENEVRAN ( $p < 0,0001$  contra o gel placebo).

*Absorção:* a quantidade de diclofenaco absorvida sistematicamente a partir do BENEVRAN é proporcional ao tamanho da área da pele tratada, e depende tanto da dose total aplicada como do grau de hidratação da pele. Foram determinadas quantidades de absorção em cerca de 6% da dose de diclofenaco após aplicação tópica de 2,5 g do BENEVRAN em 500 cm<sup>2</sup> de pele, determinada pela eliminação renal total, comparada com do diclofenaco potássico comprimidos. Uma oclusão por um período de 10 horas leva a um aumento de três vezes na quantidade absorvida de diclofenaco.

*Distribuição:* as concentrações de diclofenaco foram medidas no plasma, no tecido sinovial e no fluido sinovial após administração tópica do BENEVRAN nas articulações da mão e dos joelhos. As concentrações plasmáticas máximas são aproximadamente 100 vezes menores do que após a

administração oral da mesma quantidade de diclofenaco: 99,7% do diclofenaco está ligado às proteínas séricas, principalmente à albumina (99,4%).

O diclofenaco acumula na pele, que atua como reservatório a partir do qual há uma libertação sustentada do ativo nos tecidos subjacentes. A partir daí, o diclofenaco, preferencialmente, distribui e persiste em profundas tecidos inflamados, tais como a articulação, onde ele se encontra em concentrações até 20 vezes mais elevado do que no plasma.

*Metabolismo:* a biotransformação do diclofenaco envolve parcialmente a glucuronidação da molécula intacta, mas principalmente a hidroxilação simples e múltipla que resulta em vários metabólitos fenólicos, a maior parte dos quais é convertida em conjugados glucuronídeos. Entretanto, dois dos metabólitos fenólicos são biologicamente ativos, em uma amplitude bem menor que a do diclofenaco.

*Eliminação:* o clearance sistêmico total do diclofenaco do plasma é  $263 \pm 56$  ml/min. A meia-vida terminal plasmática é de 1-2 horas. Quatro dos metabólitos, incluindo os dois ativos, também têm meias-vidas plasmáticas curtas de 1-3 horas. Um dos metabólitos, o 3'-hidroxi-4'-metoxi-diclofenaco tem uma meia-vida maior, mas é virtualmente inativo. O diclofenaco e seus metabólitos são excretados principalmente pela urina.

*Características em pacientes:* não é esperado o acúmulo de diclofenaco e de seus metabólitos em pacientes que sofrem de insuficiência renal. Nos pacientes com hepatite crônica ou com cirrose não descompensada, a cinética e o metabolismo do diclofenaco são as mesmas que nos pacientes sem doença hepática.

Dados de segurança Pré-Clínicos:

Estudos pré-clínicos dos estudos de toxicidade de dose aguda e doses repetidas, bem como os estudos de genotoxicidade, mutagenicidade e carcinogenicidade com diclofenaco não revelaram nenhum risco específico para humanos, nas doses terapêuticas. Não há evidência de que o diclofenaco tenha potencial teratogênico em camundongos, ratos ou coelhos. Não há influência do diclofenaco sobre a fertilidade em ratos. O diclofenaco não influenciou a fertilidade das matrizes (ratos) nem o desenvolvimento pré, peri e pós-natal da prole.

## Referência Bibliográfica

1. Diebschlag W. Diclofenac bei stumpf-traumatischen Sprunggelenkschwellungen. Fortschr Med 1986;104(21):437-40.
2. Commandre FA, Fornaris E, Chouchane A, Raybaud A, Zakarian H, Gaudinat R, et al. Traitement percutané par le Diclofénac en émulsion gel de la petite traumatologie et pathologie locomotrice du sport (contrôle téléthermographique). LMM/ Médecine du Sud-est, Médecine du sport, Février/Mars 1988;3-8.
3. El-Hadidi T, El-Garf A. Double-blind Study Comparing the Use of Voltaren Emulgel versus Regular Gel During Ultrasonic Sessions in the Treatment of Localized Traumatic and Rheumatic Painful Conditions. J Int Med Res 1991;19:219-27.
4. Mucha C. Perkutane Applikation von Diclofenac - eine multizentrische Studie aus Klinik und Praxis. MedWelt 1987;38:1206-09.
5. Schneider H. Lokaltherapie bei Sportverletzungen - Eine vergleichende Untersuchung von Voltaren Emulgel und einem Referenzpräparat. Therapiewoche 1986;36(28)(Sonderdruck):1-7.
6. Report FVOE02 (=NF112). Controlled study of Voltaren Emulgel 1% versus placebo in non-articular rheumatism. Laboratoires Ciba-Geigy Rueil-Malmaison 1986; 1-14 (plus Statistical Report with Appendices).
7. Schapira D, Linn S, Scharf Y. A placebo-controlled evaluation of diclofenac diethylamine salt in the treatment of lateral epicondylitis of the elbow. Current Therapeutic Research 1991;49(2):162-68.

## Referências Adicionadas de BPI 28 de Abril de 1993

8. GP 45'840 G, Clinical Trial Report TO/PO 3/1984. Short-term (2 weeks), single-blind, between-patient, multi-centre trial comparing diclofenac ocaliz with Rheumon® Gel in extra-articular rheumatism. Ciba-Geigy Limited Basle 1984;1-24. (plus Appendix).
9. Clinical Trial Report TO/PM 1/1984. Diclofenac Emulgel, topical ocalizedtics, clinical trial report, open, multi-centre trial under practitioners' conditions in patients with localized rheumatic conditions. Ciba-Geigy Limited Basle 1984;1-40.
10. Huskisson EC. Report: Voltarol Emulgel as adjunct therapy in patients with osteoarthritis of the knee(s). St. Bartholomew's Hospital London 1985;1-7.
11. Manteuffel G-E von, Häringen E. Topische Darreichungsformen von nichtsteroidalen Antirheumatika zur Therapie von aktivierten Arthrosen. Eine Vergleichsstudie. Rheuma 1986;6:31-33.

12. Plaut GS. A new anti-rheumatic gel. Scott Med J 1990;10:16-18.
13. GP 45'840 Clinical Trial Report NGB 9091. Voltarol Emulgel in osteoarthritis of the knee. An investigator-blind multicentre general practice comparison of Voltarol Emulgel and piroxicam gel in the treatment of osteoarthritis of the knee. Ciba-Geigy Pharmaceuticals Horsham 1993;1-101.
14. Rau R, Höckel S. Piroxicam-Gel versus Diclofenac-Gel bei aktivierten Gonarthrosen. Fortschr Med 1989; 107(22):485-88.
15. Stoidner B, Stolle A, Schneider B. Lokalbehandlung degenerativer Wirbelsäulen-erkrankungen. Z Allg Med 1987;63:502-04.

#### **4) CONTRAINDICAÇÕES:**

Hipersensibilidade conhecida ao diclofenaco, ou à qualquer componente da formulação;  
hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico ou a outros medicamentos antiinflamatórios não esteroidais.  
BENEVRAN é também contra-indicado a pacientes nos quais crises de asma, urticária ou rinite aguda são desencadeadas por ácido acetilsalicílico, ou por outros medicamentos antiinflamatórios não esteroidais.  
BENEVRAN é contra-indicado durante o último trimestre da gravidez.  
BENEVRAN não é indicado para crianças abaixo de 14 anos, exceto nos casos de artrite juvenil crônica.

#### **5) ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:**

A probabilidade de eventos adversos sistêmicos ocorrer com a aplicação tópica do BENEVRAN é baixa, mas não deve ser excluída quando BENEVRAN for aplicado em áreas de pele relativamente extensas e por um período de tempo prolongado.

BENEVRAN deve ser aplicado somente sobre a pele intacta (ausência de feridas abertas ou escoriações). Evitar o contato do produto com os olhos e as mucosas. BENEVRAN não deve ser ingerido. Embora faixas comumente utilizadas em lesões do tipo entorses possam até ser utilizadas, BENEVRAN não deve ser utilizado com bandagens oclusivas que não permitam a passagem de ar para a região da lesão.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica, estando contra-indicado durante o último trimestre da gravidez.

A probabilidade de efeitos adversos sistêmicos com o uso do diclofenaco tópico é baixa, se comparada com a frequência observada em pacientes que utilizam diclofenaco por via oral. Entretanto, se BENEVRAN for aplicado em uma área relativamente extensa de pele, por um período de tempo prolongado, a possibilidade de efeitos adversos sistêmicos não pode ser descartada. No caso do uso do BENEVRAN ser planejado desta maneira, solicita-se que as informações válidas para as formas sistêmicas de diclofenaco sejam prontamente consultadas.

Efeitos na habilidade de dirigir e/ou operar máquinas:

A aplicação tópica do BENEVRAN não tem influência na habilidade de dirigir e/ou operar máquinas.

#### **Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco:**

Idosos:

A dose usual de adultos pode ser usada por idosos.

Crianças:

A segurança e eficácia do diclofenaco, independente da formulação farmacêutica, não foi ainda estabelecida em crianças. Assim sendo, com exceção de casos de artrite juvenil crônica, o uso do diclofenaco não é recomendado em crianças de idade inferior a 14 anos.

Gravidez: BENEVRAN não deve ser utilizado durante a gravidez, especialmente durante o terceiro trimestre da gravidez. Nesse período, o uso de diclofenaco ou outros inibidores de prostaglandina-sintetase pode resultar em fechamento prematuro do ducto arterial ou em inércia uterina.

Os estudos em animais não demonstraram qualquer efeito prejudicial direto ou indireto sobre a gravidez, no desenvolvimento embrionário / fetal, no parto ou no desenvolvimento pós-natal.

Lactação: Não são previstas quantidades mensuráveis da substância ativa no leite das lactantes.

Entretanto, BENEVRAN não deve ser aplicado a extensas áreas da pele, ou por período de tempo superior a uma semana.

#### **6) INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Uma vez que a absorção sistêmica do diclofenaco a partir da aplicação tópica do gel é muito baixa, interações medicamentosas com o uso do BENEVRAN são pouco prováveis.

#### **7) CUIDADOS DE ARMAZENAGEM DO MEDICAMENTO**

BENEVRAN deve ser mantido a temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

## **8) POSOLOGIA E MODO DE USAR:**

BENEVRAN deve ser utilizado exclusivamente por via tópica.

Aplicar BENEVRAN sobre a região afetada, 3 a 4 vezes ao dia, massageando suavemente. A quantidade necessária depende da extensão da área dolorida: 2 a 4 g do BENEVRAN são suficientes para tratar uma área de cerca de 400-800 cm<sup>2</sup>.

Após a aplicação, lavar as mãos, a menos que sejam o local tratado.

A duração do tratamento depende da indicação e da resposta clínica. O medicamento não deve ser usado por mais de 14 dias para inflamações do tecido mole ou reumatismos do tecido mole, ou por mais de 21 dias para artrite, a menos que recomendado pelo médico.

Quando utilizado sem prescrição médica, é recomendado que o paciente consulte um médico após 7 dias se os sintomas não melhorarem ou se houver piora.

## **9) REAÇÕES ADVERSAS**

As reações adversas incluem reações da pele no local da aplicação, sendo leves e passageiras. Em caso muito raro, reações alérgicas podem ocorrer.

*Reações da pele e tecido subcutâneo:*

Comuns (> 0,01 < 0,1): dermatite de contato (ex.: rash localizado da pele, pruridos, eritema, edema ou pápulas).

Raras (> 0,0001 < 0,001): dermatite bulosa.

Muito raras (< 0,0001, incluindo relatos isolados): reações alérgicas da pele generalizadas, urticárias, angioedema, reações de fotosensibilidade.

*Reações respiratórias, torácicas e mediastinais:*

Muito raras (< 0,0001, incluindo relatos isolados): asma

*Infecções e infestações:*

Muito raras (< 0,0001, incluindo relatos isolados): erupção cutânea pustular

*Reações no sistema imune:*

Muito raras (< 0,0001, incluindo relatos isolados): hipersensibilidade, edema angioneurótico.

## **10) SUPERDOSE**

A baixa absorção sistêmica do diclofenaco tópico torna a superdosagem muito improvável. Na eventual ingestão acidental, que resulte em efeitos adversos sistêmicos significativos, devem ser usadas as medidas terapêuticas gerais adotadas para o tratamento do envenenamento com medicamentos antiinflamatórios não esteroidais.

A neutralização gástrica e o uso de carvão ativado podem ser considerados, especialmente dentro de um curto período da ingestão.

## **III - DIZERES LEGAIS**

Registro M.S. nº. 1.6773.0236

Farm. Resp. Dra. Maria Betânia Pereira

CRF-SP nº. 37.788

Registrado por: **LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.**

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, s/nº, Km 08 - Chácara Assay

CEP 13186-901, Hortolândia - SP

CNPJ: 05.044.984/0001-26

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por: **EMS S/A.**

Hortolândia/SP

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**



**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 de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/01/2015		10457-SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicado no bulário.	VP/VPS	11,6mg/g gel creme

BENEVRAN  
diclofenaco resinato

LEGRAND PHARMA IND. FARM. LTDA

Suspensão Oral (Gotas)

15 mg/mL

**I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**  
**BENEVRAN**  
diclofenaco resinato

**APRESENTAÇÕES**

BENEVRAN 15 mg/mL contém frasco de 10 mL ou 20 mL de suspensão oral (gotas).

**VIA ORAL**  
**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO DE IDADE**

**COMPOSIÇÃO**

Cada 1mL da suspensão oral de BENEVRAN contém:

diclofenaco resinato ..... 50 mg\*  
excipientes\*\* qsp ..... 1 mL.

(aproximadamente 32 gotas/mL e 0,5 mg/gotas)

\*Cada 50,000 mg de diclofenaco resinato equivalem a 15,000 mg de diclofenaco potássico.

\*\*resina de troca iônica, dióxido de silício, óleo de rícino hidrogenado etoxilado, sacarina sódica, butil-hidroxitolueno, propilparabeno, essência de tutti-frutti e petrolato líquido.

**II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

**Uso adulto (pacientes acima de 14 anos de idade)**

Tratamento de curto prazo das seguintes condições agudas:

- Estados dolorosos inflamatórios pós-traumáticos como, por exemplo, os causados por entorses;
- Dor e inflamação no pós-operatório como, por exemplo, após cirurgias ortopédicas ou odontológicas;
- Condições dolorosas e, ou inflamatórias em ginecologia como, por exemplo, dismenorreia primária ou anexite;
- Síndromes dolorosas da coluna vertebral;
- Reumatismo não articular;
- No tratamento da dor, da inflamação e da febre que acompanham os processos infecciosos de ouvido, nariz ou garganta como, por exemplo, nas faringoamigdalites e otites, respeitando os princípios terapêuticos gerais de que a doença básica deve ser adequadamente tratada. Febre isolada não é uma indicação.

**Uso pediátrico (pacientes entre 1 e 14 anos de idade)**

- Artrite Juvenil Crônica

Para tratamento de pacientes abaixo de 14 anos estão disponíveis somente as apresentações em gotas e em suspensão.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Diversos estudos clínicos têm demonstrado que o diclofenaco potássico possui eficácia na redução das dores de crises de enxaqueca <sup>1, 2, 3</sup>. Doses únicas de 50 a 100 mg de diclofenaco potássico aliviam enxaquecas e os efeitos do medicamento via oral pode ser observado após 90 minutos da ingestão <sup>4,5</sup>.

O diclofenaco potássico em comprimidos de liberação imediata é indicado para tratamento de dor, quando um alívio rápido da dor é desejado. Observou-se a eficácia do diclofenaco potássico em uma variedade de síndromes de dor, incluindo dor pós-operatórias (após cirurgias ginecológicas, orais ou ortopédicas), osteoartrite dos joelhos e dismenorreia primária. Modelos de dose simples para dor incluem dor de dente (pós-extração do dente) e pós-cirurgia ginecológica, com eficácia do diclofenaco potássico de 50 e de 100 mg comparados à aspirina 650 mg, com uma duração prolongada de analgesia. Modelos de doses múltiplas para dor incluiu pós-cirurgia ortopédica e dismenorreia primária. A dose inicial recomendada para a fórmula da liberação imediata é 50 mg via oral a cada 8 horas. Uma dose inicial de 100 mg, seguida de 50 mg a cada 8 horas, pode oferecer um alívio melhor para dores agudas recorrentes, como dismenorreia <sup>6</sup>.

O diclofenaco tem efeito positivo especialmente na dor relativa à inflamação tecidual <sup>7</sup>. Diversos estudos demonstraram a diminuição do consumo de narcóticos devido ao decréscimo de dores pós-operatórias, quando foi administrado diclofenaco intramuscular, 75 mg, uma ou duas vezes ao dia, ou a mesma dose, via endovenosa, em infusão de 5 mg/hora <sup>8,9,10,11</sup>. O diclofenaco é efetivo na supressão dos sinais de inflamação pós-operatória <sup>12</sup>.

Três doses diárias de diclofenaco, 50 mg, aliviaram as dores e outros sinais da inflamação de diversos tipos de injúrias teciduais quando comparadas ao placebo em um estudo multicêntrico, duplo-cego com 229 pacientes <sup>13</sup>.

Doses baixas de diclofenaco potássico (25 mg) são melhores que placebo e semelhantes ao ibuprofeno no controle de febre, de 30 minutos a 6 horas após a administração, como observado em estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego com 356 pacientes <sup>14</sup>. Dores da coluna têm sua intensidade diminuída quando tratadas com diclofenaco, como demonstrou um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego entre 227 pacientes <sup>15</sup> e em outro entre 124 pacientes tratados com doses de 25 mg a 75 mg por dia de diclofenaco potássico, administrado em múltiplas doses <sup>16</sup>.

Estudos abertos e controlados demonstraram que anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), entre eles o diclofenaco, são efetivos no tratamento da cólica biliar <sup>17, 18</sup>.

**Referências bibliográficas**

1. Bigail ME, Bordini CA, Speciali JG. Headache treatment in an emergency unit of the city of Ribeirão Preto., *Arq Neuropsiquiatr* 1999; 57 (3B): 813-9.
2. Bussone G, Grazzi L, D'Amico D, Manzoni C, Granella F, Cortelli P, Pierangeli G et al. Acute treatment of migraine attacks: efficacy and Safety of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, diclofenac-potassium, in comparison to oral sumatriptan and placebo. *Cephalgia* 1999; 19(4): 232-40.
3. Kubitzek F, Ziegler G, Gold MS, Liu JM, Ionescu E. Low-dose diclofenac potassium in the treatment of episodic tension-type headache. *Eur J Pain* 2003; 7(2): 155-62.
4. Dahlöf C, Björkman R. Diclofenac-K (50 and 100 mg) and placebo in the acute treatment of migraine. *Cephalgia* 1993; 13:117-123.
5. McNeely W, Goa KL. Diclofenac-potassium in migraine: a review. *Drugs* 1999; 57(6): 991-1003.
6. Product Information: Cataflam(R), diclofenac. Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ, (PI revised 05/2000) reviewed 03/2001.

7. 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.
8. Rhodes M, Conacher I, Morritt G et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs for postthoracotomy pain: a prospective controlled trial after lateral thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103:17-20.
9. Laitinen J, Nuutinen L. Intravenous diclofenac coupled with PCA fentanyl for pain relief after total hip replacement. *Anesthesiology* 1992; 76:194-198.
10. Anderson SK, al Shaikh BA. Diclofenac in combination with opiate infusion after joint replacement surgery. *Anaesth Intensive Care* 1991; 19:535-538.
11. Casali R, Silvestri V, Pagni AM et al. Effetto analgesico del diclofenac in chirurgia toracica (Italian). *Acta Anaest Ital* 1985; 36:123-127.
12. Kantor TG: Use of diclofenac in analgesia. *Am J Med* 1986; 80(suppl 4B): 64-69.
13. 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.
14. Greber W, Ionescu E, Gold MS, Liu JM, Frank WO. A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and active-controlled, parallel-group comparison of diclofenac-K and ibuprofen for the treatment of adults with influenza-like symptoms. *Clin Ther* 2003; 25(2): 444-58.
15. 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.
16. Dreiser RL, Marty M, Ionescu E, Gold M, Liu JH. Relief of acute low back pain with diclofenac-K 12,5 mg tablets: a flexible dose, ibuprofen 200 mg and placebo – controlled clinical trial. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003; 41(9): 375-85.
17. 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.
18. Thornell E, Jansson R, Kral JG et al. Inhibition of prostaglandin synthesis as a treatment for biliary pain. *Lancet* 1979; 1:584.

### **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**

BENEVRAN gotas contém o diclofenaco resínato, um composto não-esteroide com acentuadas propriedades antirreumática, analgésica, anti-inflamatória e antipirética.  
BENEVRAN possui um rápido início de ação, o que o torna particularmente adequado para o tratamento de estados dolorosos e, ou inflamatórios agudos. A inibição da biossíntese das prostaglandinas, demonstrada experimentalmente, é considerada fundamental no mecanismo de ação do diclofenaco. As prostaglandinas desempenham papel importante na gênese da inflamação, dor e febre.

O diclofenaco resínato in vitro, nas concentrações equivalentes àquelas alcançadas no homem, não suprime a biossíntese de proteoglicanos nas cartilagens.

#### **Farmacodinâmica**

Efeitos farmacodinâmicos: por meio de ensaios clínicos foi possível demonstrar que diclofenaco resínato exerce pronunciado efeito analgésico em estados dolorosos moderados ou graves. Na presença de inflamação, por exemplo, causada por trauma ou após intervenção cirúrgica, diclofenaco resínato alivia rapidamente tanto a dor espontânea quanto a relacionada ao movimento e diminui o inchaço inflamatório e o edema do ferimento.

#### **Farmacocinética**

##### **- Absorção**

O diclofenaco é completamente absorvido a partir da suspensão de resínato. A absorção inicia-se imediatamente após a administração.

O pico da concentração plasmática de cerca de 0,9 mcg/mL (2,75 mcmol/L) é atingido em uma hora, após administração única das gotas em dose correspondendo a 50 mg de diclofenaco potássico.

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 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 às 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 uma dose de 0,03 mg/kg/dia.

##### **- 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-dihidroxi- 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  $263 \pm 56$  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 excretada como substância inalterada. O restante da dose é eliminado como metabólitos através da bile nas fezes.

#### - Linearidade/ não linearidade

A quantidade absorvida é linearmente proporcional ao tamanho da dose.

#### - Populações especiais

Não foram observadas diferenças idade-dependentes relevantes na absorção, metabolismo ou excreção do fármaco. 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 creatina  $< 10$  mL/min, os níveis plasmáticos de steady-state (estado de equilíbrio) calculados dos hidroximetabólitos são cerca de 4 vezes maiores que em indivíduos normais. Entretanto, os metabólitos são, ao final, excretados através da bile.

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 e carcinogenicidade com diclofenaco revelaram que diclofenaco nas doses terapêuticas recomendadas não causa nenhum dano específico para humanos. Em estudos pré-clínicos padrão com animais, 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 por efeitos fetais mínimos em doses maternais tóxicas. O desenvolvimento pré, perinatal e pós-natal da prole também não foi afetado.

A administração de AINEs (incluindo diclofenaco) inibiu a ovulação em coelhos, a implantação e placentação em ratos e levou ao fechamento prematuro do canal arterial em ratas grávidas. Doses maternais 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 do parto, bem como a constrição do canal arterial no útero, são consequências farmacológicas desta classe de inibidores da síntese de prostaglandinas (vide “Contraindicações” e “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”).
- Falência hepática.
- Falência renal.
- Insuficiência cardíaca grave (vide “Advertências e precauções”).
- Como outros agentes anti-inflamatórios não-esteroidais, BENEVRAN também é contraindicado em pacientes nos quais crises de asma, urticária ou rinite aguda são causadas pelo ácido acetilsalicílico ou por outros fármacos com atividade inibidora da prostaglandina-sintetase (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 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 BENEVRAN, o medicamento deve ser descontinuado.

Assim como com outros AINEs, incluindo diclofenaco, acompanhamento médico rigoroso é imprescindível e deve-se ter cautela particular quando prescrever BENEVRAN 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 medicamentos com 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, corticoides sistêmicos, anticoagulantes, agentes antiplaquetários ou inibidores seletivos da recaptação de serotonina, recomenda-se cuidado especial ao usar BENEVRAN (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”).

#### **Efeitos cardiovasculares**

O tratamento com AINEs, incluindo o diclofenaco, particularmente em doses elevadas e de longa duração, pode ser associado com um pequeno aumento no risco de eventos trombóticos cardiovasculares graves (incluindo infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral).

O tratamento com BENEVRAN 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 para doença cardiovascular (ex., hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus e tabagismo) devem ser tratados com BENEVRAN 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**

O uso de BENEVRAN é recomendado somente para tratamento de curta duração. Porém, se BENEVRAN for administrado por períodos prolongados, é aconselhável, como ocorre com outros AINEs, o monitoramento do hemograma.

Assim como outros AINEs, BENEVRAN 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 a sintomas alérgicos como rinites), reações devidas aos AINEs como exacerbão 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 BENEVRAN 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 BENEVRAN, 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), BENEVRAN deve ser descontinuado. Hepatite poderá ocorrer com o uso de diclofenaco sem sintomas prodromicos. Deve-se ter cautela ao administrar BENEVRAN 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 resíduo (vide “Reações adversas”). Os pacientes aparentemente tem 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 resíduo 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**

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 aqueles 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 BENEVRAN, 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 BENEVRAN 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**

BENEVRAN, assim como outros AINEs, pode mascarar os sinais e sintomas de infecção devido à suas propriedades farmacodinâmicas.

#### **Pacientes idosos**

Recomenda-se precaução em idosos por motivos médicos básicos. Em particular, recomenda-se que a dose mais baixa eficaz seja utilizada em pacientes idosos debilitados ou naqueles com baixo peso corporal.

### **Crianças e adolescentes**

BENEVRAN gotas somente é indicado para crianças acima de 1 ano de idade.

**O diclofenaco não é indicado para crianças abaixo de 14 anos, com exceção de casos de artrite juvenil crônica. Neste caso de artrite juvenil crônica, somente estão disponíveis, para crianças a partir de 1 ano de idade, BENEVRAN suspensão oral e gotas.**

### **Gravidez e lactação**

#### **- Mulheres em idade fértil**

Não há dados que sugerem quaisquer recomendações para as mulheres em idade fértil.

#### **- Gravidez**

O uso de diclofenaco em mulheres grávidas não foi estudado. Desta forma, BENEVRAN 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. Assim como outros AINEs, o uso do diclofenaco é contraindicado nos três últimos meses de gestação pela possibilidade de ocorrer inércia uterina e, ou fechamento prematuro do canal arterial (vide “Contraindicações”).

Estudos em animais não demonstraram nenhum efeito prejudicial direto ou indireto na gravidez, no desenvolvimento embrionário/fetal, no nascimento ou no desenvolvimento pós-natal (vide “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, BENEVRAN não deve ser administrado durante a amamentação para evitar efeitos indesejáveis no recém-nascido.

#### **- Fertilidade**

Assim como outros AINEs, o uso de diclofenaco resintonato 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 do diclofenaco resintonato deve ser considerada.

### **Habilidade de dirigir e/ou operar máquinas**

O uso de BENEVRAN é improvável de afetar a capacidade de dirigir, operar máquinas ou fazer outras atividades que requeiram atenção especial.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

As interações a seguir incluem aquelas observadas com diclofenaco resintonato gotas e/ou outras formas farmacêuticas contendo diclofenaco:

Interações observadas a serem consideradas

**-inibidores potentes da CYP2C9:** Recomenda-se precaução ao prescrever diclofenaco juntamente com inibidores potentes da CYP2C9 (como voriconazol), que poderia resultar em um significante aumento no pico de concentração plasmática e exposição ao diclofenaco, devido à inibição do metabolismo do 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.: beta-bloqueadores, 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:** diclofenaco, assim como outros AINEs, pode aumentar a toxicidade nos rins, causada pela ciclosporina, devido ao seu efeito nas prostaglandinas renais. Desta forma, diclofenaco deve ser administrado em doses inferiores às usadas em pacientes que não estão em tratamento com ciclosporina.

**-medicamentos conhecidos por causar hipercalemia:** tratamento concomitante com diuréticos poupadões de potássio, ciclosporina, tacrolimo ou trimetoprima podem estar associados com o aumento dos níveis séricos de potássio, o qual 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 e outros AINEs sistêmicos ou corticoides, pode aumentar a frequência de efeitos gastrintestinais indesejáveis (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 casos isolados do aumento do risco de hemorragia em pacientes recebendo diclofenaco e anticoagulantes concomitantemente. Desta maneira, recomenda-se monitoramento próximo nestes pacientes.

**-inibidores seletivos da recaptação da serotonina:** a administração concomitante com AINEs sistêmicos, incluindo diclofenaco e inibidores seletivos da recaptação da serotonina, pode aumentar o risco de sangramento gastrintestinal (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 antiidiabéticos 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.

-**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.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter o produto na embalagem original e à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

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

**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.**

BENEVRAN gotas é uma suspensão oleosa homogênea, na cor creme, com sabor e odor de tutti-frutti, isenta de partículas e material estranho.

**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”). As gotas devem ser ingeridas.

BENEVRAN gotas não é solúvel em água, sucos de frutas, leite, etc.

O frasco deve ser bem agitado por 1 minuto antes da abertura.

O número de gotas necessário deve ser contado em uma colher e o conteúdo da colher deve ser ingerido, preferencialmente durante as refeições.

Para administrar corretamente o medicamento, siga as instruções da figura abaixo:

**AGITE BEM ANTES DE USAR**



**UTILIZAR UMA COLHER**

### Posologia

#### População alvo geral

Estão disponíveis outras formas farmacêuticas para uso adulto (como por exemplo comprimidos dispersíveis e drágeas). Entretanto, em alguns casos específicos BENEVRAN gotas pode ser indicado para uso adulto. A dose inicial diária, neste caso, é de 100 a 150 mg. Em casos mais leves, 75 a 100 mg diariamente geralmente são suficientes. A dose total diária deve ser dividida em 2 a 3 ingestões separadas.

#### Populações especiais

##### - Pacientes pediátricos

BENEVRAN gotas é particularmente adequado para uso pediátrico uma vez que pode-se ajustar a dose individualmente de acordo com o peso corporal da criança, conforme esquema terapêutico (1 gota = 0,5 mg).

Crianças com um ano ou mais e adolescentes, dependendo da gravidade da afecção, devem receber doses diárias de 0,5 a 2 mg por kg de peso corporal (1 a 4 gotas), divididas em duas a três ingestões.

Para adolescentes de 14 anos ou mais, 75 a 100 mg diariamente, divididos em 2 ou 3 tomadas, são geralmente suficientes.

A dose diária máxima de 150 mg não deve ser excedida.

##### - Pacientes geriátricos (pacientes com 65 anos ou mais)

Não é necessário ajuste da dose inicial para idosos (vide “Advertências e precauções”).

##### - Doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco cardiovascular significativos

O tratamento com BENEVRAN 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 BENEVRAN somente após avaliação cuidadosa e

somento para doses diárias  $\leq$  100 mg, se tratado por mais do que 4 semanas (vide “Advertências e precauções”). **Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência cardíaca grave.**

**- Insuficiência renal**

BENEVRAN é contraindicado a pacientes com insuficiência renal (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 BENEVRAN é administrado a pacientes com insuficiência renal leve a moderada (vide “Advertências e precauções”).

**- Insuficiência hepática**

BENEVRAN 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 BENEVRAN é administrado a pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (vide “Advertências e precauções”).

**9. REAÇÕES ADVERSAS**

As reações adversas a partir de estudos clínicos e/ou relatos espontâneos ou relatos da literatura estão listadas de acordo com o sistema de classe de órgãos do MedDRA. Dentro de cada classe de órgão, as reações adversas estão listadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa baseia-se na 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 resina e/ou outras formas farmacêuticas contendo diclofenaco em uso por curto ou longo prazo.

**- Distúrbios do sangue e 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: comprometimento da visão, 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.

**- Distúrbios vasculares**

Muito rara: hipertensão, vasculite.

**- Distúrbios mediastinais, torácico e respiratório**

Rara: asma (incluindo dispneia).

Muito rara: pneumonite.

**- Distúrbios do trato gastrintestinal**

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

Rara: gastrites, sangramento gastrintestinal, hematêmese, diarreia sanguinolenta, melena, úlcera gastrintestinal (com ou sem sangramento ou perfuração).

Muito rara: colites (incluindo colite hemorrágica e exacerbação da colite ulcerativa ou doença de Crohn), constipação, estomatite aftosa, 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.

**- Distúrbios da pele 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 alérgica e prurido.

**- Distúrbios urinários e renais**

Muito rara: 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 a longo prazo com uma dose elevada (150 mg por dia).

**Descrição das reações adversas selecionadas**

**Eventos aterotrombóticos**

Dados de meta-análise 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 a longo prazo (vide “Advertências e precauções”).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

**10. SUPERDOSE**

**Sintomas**

Não há quadro clínico típico associado a superdose com diclofenaco.

A superdose pode causar sintomas tais como vômito, hemorragia gastrintestinal, diarreia, tontura, zumbido ou convulsões. No caso de intoxicação significante, 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 casos de complicações tais como hipotensão, insuficiência renal, convulsões, distúrbio gastrintestinal 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 desintoxicação 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:**

Registro MS 1.6773.0236

Farm. Responsável: Maria Betânia Pereira – CRF-SP nº 37.788

Registrado por: **LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08, Bairro Chácara Assay

Hortolândia-SP. CEP: 13.186-901

CNPJ: 05.044.984/0001-26

Indústria Brasileira

Fabricado por: EMS S/A.

Hortolândia-SP.

SAC- 0800-500 600

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



**Histórico de Alteração da 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 de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/03/2014		(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Quais os males que este medicamento pode me causar	VP	Embalagens contendo frasco de 10 mL e 20 mL de suspensão oral (gotas)
10/12/2013	1037854/13-5	(10450) SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12.	N/A	N/A	N/A	N/A	- Inclusão da equivalência gotas/mL e mg/gotas. - Correção do nome do assunto.	VP/VPS	Embalagens contendo frasco de 10 mL e 20 mL de suspensão oral (gotas)
21/10/2013	0883864/13-0	(10459) – GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicado no bulário.	VP/VPS	Embalagens contendo frasco de 10 mL e 20 mL de suspensão oral (gotas)

BENEVRAN  
diclofenaco potássico

LEGRAND PHARMA IND. FARM. LTDA

Comprimido Revestido

50 mg

## I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

BENEVRAN

diclofenaco potássico

## APRESENTAÇÕES

BENEVRAN 50 mg. Embalagem contendo 10 ou 20 comprimidos revestidos.

## VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 14 ANOS

## COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de BENEVRAN contém:

diclofenaco potássico..... 50 mg.

excipientes\* qsp ..... 1 comprimido revestido.

\*lactose monoidratada, celulose microcristalina, talco, amidoglicolato de sódio, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, álcool isopropílico, estearato de magnésio, ácido poli 2, acetona, dióxido de titânio, macrogol, óxido de ferro vermelho, corante alumínio laca amarelo crepúsculo nº 6 e água purificada.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

BENEVRAN comprimido revestido é indicado para o tratamento de curto prazo, das seguintes condições agudas:

- estados dolorosos inflamatórios pós-traumáticos como, por exemplo, os causados por entorses;
- dor e inflamação no pós-operatório como, por exemplo, após cirurgias ortopédicas ou odontológicas;
- condições dolorosas e, ou inflamatórias em ginecologia como, por exemplo, menstruação dolorosa primária ou inflamação dos anexos uterinos;
- síndromes dolorosas da coluna vertebral;
- reumatismo não articular;
- como adjuvante no tratamento de processos infecciosos graves acompanhados de dor e inflamação em ouvido, nariz ou garganta, respeitando os princípios terapêuticos gerais de que a doença básica deve ser adequadamente tratada. Febre isolada não é uma indicação.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Diversos estudos clínicos têm demonstrado que o diclofenaco potássico possui eficácia na redução das dores de crises de enxaqueca<sup>1,2,3</sup>. Doses únicas de 50 a 100 mg de diclofenaco potássico aliviam enxaquecas e os efeitos do medicamento via oral podem ser observados após 90 minutos da ingestão<sup>4,5</sup>.

BENEVRAN em comprimidos de liberação imediata é indicado para tratamento de dor, quando um alívio rápido da dor é desejado. Observou-se a eficácia do diclofenaco de potássico em uma variedade de síndromes de dor, incluindo dores pós-operatórias (após cirurgias ginecológicas, orais ou ortopédicas), osteoartrite dos joelhos e dismenorreia primária. Modelos de dose simples para dor incluem dor de dente (pós-extração do dente) e pós-cirurgia ginecológica, com eficácia do diclofenaco de potássico de 50 e de 100 mg comparados à aspirina 650 mg, com uma duração prolongada de analgesia. Modelos de doses múltiplas para dor incluiu pós-cirurgia ortopédica e dismenorreia primária. A dose inicial recomendada para a fórmula da liberação imediata é 50 mg via oral a cada 8 horas. Uma dose inicial de 100 mg, seguida de 50 mg a cada 8 horas, pode oferecer um alívio melhor para dores agudas recorrentes, como dismenorreia<sup>6</sup>.

O diclofenaco tem efeito positivo especialmente na dor relativa à inflamação tecidual<sup>7</sup>. Diversos estudos demonstraram a diminuição do consumo de narcóticos devido ao decréscimo de dores pós-operatórias, quando foi administrado diclofenaco intramuscular, 75 mg, uma ou duas vezes ao dia, ou a mesma dose, via endovenosa, em infusão de 5 mg/hora<sup>8,9,10,11</sup>. O diclofenaco é efetivo na supressão dos sinais de inflamação pós-operatória<sup>12</sup>.

Três doses diárias de diclofenaco, 50 mg, aliviaram as dores e outros sinais da inflamação de diversos tipos de injúrias teciduais quando comparadas ao placebo em um estudo multicêntrico, duplo-cego com 229 pacientes<sup>13</sup>.

Doses baixas de diclofenaco potássico (25 mg) são melhores que placebo e semelhantes ao ibuprofeno no controle de febre, de 30 minutos a 6 horas após a administração, como observado em estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego com 356 pacientes<sup>14</sup>. Dores da coluna têm sua intensidade diminuída quando tratadas com diclofenaco, como demonstrou um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego entre 227 pacientes<sup>15</sup> e em outro entre 124 pacientes tratados com doses de 25 mg a 75 mg por dia de diclofenaco potássico, administrado em múltiplas doses<sup>16</sup>.

Estudos abertos e controlados demonstraram que anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), entre eles o diclofenaco, são efetivos no tratamento da cólica biliar<sup>17,18</sup>.

### Referências bibliográficas

1. Bigail ME, Bordini CA, Speciali JG. Headache treatment in an emergency unit of the city of Ribeirão Preto., *Arq Neuropsiquiatr* 1999; 57 (3B): 813-9.
2. Bussone G, Grazzi L, D'Amico D, Manzoni C, Granella F, Cortelli P, Pierangeli G et al. Acute treatment of migraine attacks: efficacy and Safety of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, diclofenac-potassium, in comparison to oral sumatriptan and placebo. *Cephalgia* 1999, 19(4): 232-40.
3. Kubitzek F, Ziegler G, Gold MS, Liu JM, Ionescu E. Low-dose diclofenac potassium in the treatment of episodic tension-type headache. *Eur J Pain* 2003, 7(2): 155-62.
4. Dahlof C, Bjorkman R. Diclofenac-K (50 and 100 mg) and placebo in the acute treatment of migraine. *Cephalgia* 1993; 13:117-123.
5. McNeely W, Goa KL. Diclofenac-potassium in migraine: a review. *Drugs* 1999, 57(6): 991-1003.
6. Product Information: Cataflam(R), diclofenac. Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ, (PI revised 05/2000) reviewed 03/2001.
7. 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.
8. Rhodes M, Conacher I, Morritt G et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs for postthoracotomy pain: a prospective controlled trial after lateral thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992, 103:17-20.

9. Laitinen J, Nuutinen L. Intravenous diclofenac coupled with PCA fentanyl for pain relief after total hip replacement. *Anesthesiology* 1992; 76:194-198.
10. Anderson SK, al Shaikh BA. Diclofenac in combination with opiate infusion after joint replacement surgery. *Anaesth Intensive Care* 1991; 19:535-538.
11. Casali R, Silvestri V, Pagni AM et al. Effetto analgesico del diclofenac in chirurgia toracica (Italian). *Acta Anaest Ital* 1985; 36:123-127.
12. Kantor TG: Use of diclofenac in analgesia. *Am J Med* 1986; 80(suppl 4B): 64-69.
13. 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.
14. Greber W, Ionescu E, Gold MS, Liu JM, Frank WO. A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and active-controlled, parallel-group comparison of diclofenac-K and ibuprofen for the treatment of adults with influenza-like symptoms. *Clin Ther* 2003; 25(2): 444-58.
15. 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.
16. Dreiser RL, Marty M, Ionescu E, Gold M, Liu JH. Relief of acute low back pain with diclofenac-K 12,5 mg tablets: a flexible dose, ibuprofen 200 mg and placebo – controlled clinical trial. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003; 41(9): 375-85.
17. 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.
18. Thornell E, Jansson R, Kral JG et al. Inhibition of prostaglandin synthesis as a treatment for biliary pain. *Lancet* 1979; 1:584.

### **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**

BENEVRAN comprimido revestido contém o sal diclofenaco potássico, um composto não-esteroidal com acentuadas propriedades antiarreumática, analgésica, anti-inflamatória e antipirética.

A inibição da biossíntese das prostaglandinas, demonstrada experimentalmente, é considerada fundamental no mecanismo de ação. As prostaglandinas desempenham papel importante na gênese da inflamação, dor e febre.

BENEVRAN comprimido revestido possui um rápido início de ação, o que o torna particularmente adequado para o tratamento de estados dolorosos e, ou inflamatórios agudos.

O diclofenaco potássico comprimido revestido "in vitro", nas concentrações equivalentes àquelas alcançadas no homem, não suprime a biossíntese de proteoglicanos nas cartilagens.

#### **Farmacodinâmica**

O diclofenaco potássico exerce pronunciado efeito analgésico em estados dolorosos moderados ou graves. Na presença de inflamação, por exemplo, causada por trauma ou após intervenção cirúrgica, diclofenaco potássico alivia rapidamente tanto a dor espontânea quanto a relacionada ao movimento e diminui o inchaço inflamatório e o edema do ferimento. Estudos clínicos, também revelaram que, na dismenorreia primária, a substância ativa é capaz de aliviar a dor e reduzir o grau do sangramento.

#### **Farmacocinética**

##### **- Absorção**

O diclofenaco é completamente absorvido a partir dos comprimidos revestidos de diclofenaco potássico. A absorção inicia-se imediatamente após a administração, equivale aos comprimidos gastrorresistentes de diclofenaco sódico quando administrados na mesma dose.

O pico médio da concentração plasmática de cerca de 3,8 mcmol/L é atingido após 20 a 60 minutos após administração de um comprimido de 50 mg. O alimento não influencia a quantidade de diclofenaco absorvida, embora o início e a taxa de absorção podem ser levemente retardadas nesta condição.

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) 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 à 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 uma dose de 0,03 mg/kg/dia.

##### **- 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-dihidroxi- 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  $263 \pm 56$  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 excretada como substância inalterada. O restante da dose é eliminado como metabólitos através da bile nas fezes.

#### - Linearidade/ não linearidade

A quantidade absorvida é linearmente proporcional ao tamanho da dose.

#### - Populações especiais

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

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 creatina < 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.

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 e carcinogenicidade com diclofenaco revelaram que o diclofenaco nas doses terapêuticas recomendadas não causa nenhum dano específico para humanos. Em estudos pré-clínicos padrão com animais, 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 por efeitos fetais mínimos em doses maternais tóxicas. O desenvolvimento pré, perinatal e pós-natal da prole também não foi afetado.

A administração de AINEs (incluindo diclofenaco) inibiu a ovulação em coelhos, a implantação e placentação em ratos e levou ao fechamento prematuro do canal arterial em ratas grávidas. Doses maternais tóxicas de diclofenaco foram associadas com distocia, gestação prolongada, diminuição da sobrevivência fetal e retardamento do crescimento intrauterino em ratos. Os leves efeitos do diclofenaco sobre os parâmetros de reprodução e do parto, bem como a constrição do canal arterial no útero, são consequências farmacológicas desta classe de inibidores da síntese de prostaglandinas (vide "Contraindicações" e "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").
- Falência hepática.
- Falência renal.
- Insuficiência cardíaca grave (vide "Advertências e precauções").
- Como outros agentes anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), diclofenaco potássico também é contraindicado em pacientes nos quais crises de asma, urticária ou rinite aguda são causadas pelo ácido acetilsalicílico ou por outros AINEs (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 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 BENEVRAN, o medicamento deve ser descontinuado.

Assim como com outros AINEs, incluindo diclofenaco, acompanhamento médico rigoroso é imprescindível e deve-se ter cautela quando prescrever BENEVRAN 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 medicamentos com 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, corticoides sistêmicos, anticoagulantes, agentes antiplaquetários ou inibidores seletivos da recaptação de serotonina recomenda-se cuidado especial ao usar BENEVRAN (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").

#### Efeitos cardiovasculares

O tratamento com AINEs, incluindo o diclofenaco, particularmente em doses elevadas e de longa duração, pode ser associado com um pequeno aumento no risco de eventos trombóticos cardiovasculares graves (incluindo infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral).

O tratamento com BENEVRAN 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 para doença cardiovascular (ex., hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus e tabagismo) devem ser tratados com BENEVRAN só depois de cuidadosa avaliação e apenas em doses  $\leq 100$  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 arterotrombóticos sérios (ex., dor no peito, falta de ar, fraqueza, pronunciando as palavras), que podem ocorrer sem avisos. Os pacientes devem ser instruídos a procurar o médico imediatamente em caso de um evento como estes.

#### Efeitos hematológicos

O uso de BENEVRAN é recomendado somente para tratamento de curta duração. Porém, se BENEVRAN for administrado por períodos prolongados, é aconselhável, como ocorre com outros AINEs, o monitoramento do hemograma.

Assim como outros AINEs, BENEVRAN 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 a sintomas alérgicos como rinites), reações devidas aos AINEs como exacerbão 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 BENEVRAN 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 BENEVRAN, 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 potássico deve ser descontinuado. Hepatite poderá ocorrer com o uso de diclofenaco sem sintomas prodromicos.

Deve-se ter cautela ao administrar BENEVRAN 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 potássico (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. BENEVRAN 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

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 aqueles 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 BENEVRAN, 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 BENEVRAN 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

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

#### Pacientes idosos

Recomenda-se precaução em idosos por motivos médicos básicos. Em particular, recomenda-se que a dose mais baixa eficaz seja utilizada em pacientes idosos debilitados ou naqueles com baixo peso corporal.

#### Crianças e adolescentes

**O diclofenaco não é indicado para crianças abaixo de 14 anos, com exceção de casos de artrite juvenil crônica. Para este caso de artrite juvenil crônica, somente estão disponíveis, para crianças a partir de 1 ano de idade, BENEVRAN suspensão oral e gotas.**

#### **Gravidez e lactação**

##### **- Mulheres em idade fértil**

Não há dados que sugerem quaisquer recomendações para as mulheres em idade fértil.

##### **- Gravidez**

O uso de diclofenaco em mulheres grávidas não foi estudado. Desta forma, BENEVRAN não deve ser usado nos 2 primeiros trimestres de gravidez a não ser que o potencial benefício para mãe justifique o risco potencial para o feto. 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 (ver item “Contraindicações”). Estudos em animais não demonstraram nenhum efeito prejudicial direto ou indireto na gravidez, no desenvolvimento embrionário/fetal, no nascimento ou no desenvolvimento pós-natal (ver item “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, BENEVRAN não deve ser administrado durante a amamentação para evitar efeitos indesejáveis no recém-nascido.

##### **- Fertilidade**

Assim como outros AINEs, o uso de BENEVRAN 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 do BENEVRAN deve ser considerada.

#### **Habilidade de dirigir e/ou operar máquinas**

O uso de BENEVRAN é improvável de afetar a capacidade de dirigir, operar máquinas ou fazer outras atividades que requeiram atenção especial.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

As interações a seguir incluem aquelas observadas com BENEVRAN comprimido revestido e/ou outras formas farmacêuticas contendo diclofenaco:

Interações observadas a serem consideradas

**-inibidores potentes da CYP2C9:** Recomenda-se precaução ao prescrever diclofenaco juntamente com inibidores potentes da CYP2C9 (como voriconazol), que poderia resultar em um significante aumento no pico de concentração plasmática e exposição ao diclofenaco, devido à inibição do metabolismo do 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:** diclofenaco, assim como outros AINEs, pode aumentar a toxicidade nos rins causada pela ciclosporina, devido ao seu efeito nas prostaglandinas renais. Desta forma, diclofenaco deve ser administrado em doses inferiores às usadas em pacientes que não estão em tratamento com ciclosporina.

**-medicamentos conhecidos por causar hipercalemia:** Tratamento concomitante com diuréticos poupadões de potássio, ciclosporina, tacrolimo ou trimetoprima podem estar associados com o aumento dos níveis séricos de potássio, o qual 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 e outros AINEs sistêmicos ou corticoides pode aumentar a frequência de efeitos gastrintestinais indesejáveis (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 casos isolados do aumento do risco de hemorragia em pacientes recebendo diclofenaco e anticoagulantes concomitantemente. Desta maneira, recomenda-se monitoramento próximo nestes pacientes.

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

**-antidiabéticos:** estudos clínicos têm demonstrado que o diclofenaco pode ser administrado juntamente com agentes hipoglicemiantes orais sem influenciar 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.

**-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.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter o produto na embalagem original e à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco. O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

**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.**

Os comprimidos revestidos são na cor marrom avermelhado, 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 revestidos devem ser ingeridas inteiras com um pouco de líquido, de preferência antes das refeições.

### Posologia

#### População alvo geral

A dose inicial diária recomendada é de 100 a 150 mg. Em casos mais leves, 75 a 100 mg/dia são, em geral, suficientes. A dose total diária prescrita deve ser fracionada em duas ou três ingestões separadas, quando aplicável.

No tratamento da dismenorreia primária, a dose diária deve ser individualmente ajustada e é geralmente de 50 a 150 mg. Uma dose inicial de 50 mg é normalmente suficiente. Se necessário, uma dose inicial de 100 mg pode ser prescrita com um máximo atingido de 200 mg/dia no decorrer de vários ciclos menstruais. O tratamento deve iniciar-se aos primeiros sintomas e, dependendo da sintomatologia, continuar por alguns dias.

#### Populações especiais

##### - Pacientes pediátricos

BENEVRAN comprimido revestido não é recomendado para crianças e adolescentes abaixo de 14 anos de idade. Para o tratamento de crianças e adolescentes menores de 14 anos de idade, poderiam ser utilizadas as gotas e a suspensão oral nestes pacientes. Para adolescentes de 14 anos ou mais, a dose diária de 75 a 100 mg é, geralmente, suficiente. A dose diária máxima de 150 mg não deve ser excedida. A dose total diária pode normalmente ser dividida em 2 ou 3 doses separadas, se aplicável.

##### - Pacientes geriátricos (pacientes com 65 anos ou mais)

Não é necessário ajuste da dose inicial para idosos (vide "Advertências e precauções").

##### - Doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco cardiovascular significativos

O tratamento com BENEVRAN geralmente não é recomendado a 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 BENEVRAN somente após avaliação cuidadosa e somente para doses diárias ≤ 100 mg, se tratado por mais do que 4 semanas (vide "Advertências e precauções").

##### - Insuficiência renal

BENEVRAN é contraindicado a pacientes com insuficiência renal (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 BENEVRAN é administrado a pacientes com insuficiência renal leve a moderada (vide "Advertências e precauções").

##### - Insuficiência hepática

BENEVRAN 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 BENEVRAN é administrado a pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (vide "Advertências e precauções").

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas a partir de estudos clínicos e/ou relatos espontâneos ou relatos da literatura estão listadas de acordo com o sistema de classe de órgãos do MedDRA. Dentro de cada classe de órgão, as reações adversas estão listadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa baseia-se na 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 BENEVRAN e/ou outras formas farmacêuticas contendo diclofenaco em uso por curto ou longo prazo.

#### **- Distúrbios do sangue e 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: distúrbios da sensibilidade, parestesia, distúrbios da memória, convulsões, ansiedade, tremores, meningite asséptica, disgeusia, acidente cerebrovascular.

#### **- Distúrbios oculares**

Muito rara: comprometimento da visão, 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.

#### **- Distúrbios vasculares**

Muito rara: hipertensão, vasculite.

#### **- Distúrbios mediastinal, torácico e respiratório**

Rara: asma (incluindo dispneia).

Muito rara: pneumonite.

#### **- Distúrbios do trato gastrintestinal**

Comum: epigastralgia, náusea, vômito, diarreia, dispepsia, cólicas abdominais, flatulência, diminuição do apetite e irritação local.

Rara: gastrites, sangramento gastrintestinal, hematêmese, diarreia sanguinolenta, melena, úlcera gastrintestinal (com ou sem sangramento ou perfuração).

Muito rara: colites (incluindo colite hemorrágica e exacerbção 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.

#### **- Distúrbios da pele e 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: 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 a longo prazo com uma dose elevada (150 mg por dia).

#### **Descrição das reações adversas selecionadas**

##### **Eventos aterotrombóticos**

Dados de meta-análise e farmacoepidemiológicos apontam em direção 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 a longo prazo (vide “Advertências e precauções”).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

## **10. SUPERDOSE**

### **Sintomas**

Não há quadro clínico típico associado a superdose com diclofenaco.

A superdose pode causar vômito, hemorragia gastrintestinal, diarreia, tontura, zumbido ou convulsões. No caso de intoxicação significante, 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, distúrbio gastrintestinal 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 desintoxicação 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:**

Registro MS 1.6773.0236

Farm. Responsável: Maria Betânia Pereira – CRF-SP nº 37.788

Registrado por: **LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08, Bairro Chácara Assay

Hortolândia-SP. CEP: 13.186-901

CNPJ: 05.044.984/0001-26

Indústria Brasileira

Fabricado por: EMS S/A.

Hortolândia-SP.

SAC– 0800-500600

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



**Histórico de Alteração da 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 de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/03/2014		(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Quais os males que este medicamento pode me causar	VP	Embalagens contendo 10 ou 20 comprimidos revestidos
10/12/2013	1037854/13-5	(10450) SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12.	N/A	N/A	N/A	N/A	Correção do nome do assunto.	VP/VPS	Embalagens contendo 10, 20 comprimidos revestidos
21/10/2013	0883765/13-1	(10459) – GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicado no bulário.	VP/VPS	Embalagens contendo 10, 20 comprimidos revestidos