

CLOFEN S

diclofenaco sódico

Neckerman Indústria Farmacêutica LTDA.

COMPRIMIDOS REVESTIDOS

50 mg

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

CLOFEN S

diclofenaco sódico

Comprimidos revestidos

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 50 mg: embalagens com 20 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

diclofenaco sódico 50 mg

Excipientes* q.s.p.:..... 1 comprimido

* amido de milho, celulose microcristalina, lactose, croscarmelose sódica, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, talco, polietilenoglicol, polissorbato 80, dietiltalato, corante amarelo crepúsculo e polimetacrilato.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento está indicado para o tratamento de:

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

CLOFEN S é um produto bem estabelecido.

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

Estudos demonstram a diminuição do consumo de narcóticos devido ao decréscimo de dores pós-operatórias, quando 75 mg de diclofenaco sódico é administrado, por via intramuscular, uma ou duas vezes ao dia, ou a mesma dose, por via endovenosa, em infusão de 5 mg/hora. O diclofenaco sódico – entérico e comprimidos – é efetivo na supressão dos sinais de inflamação pós-operatória, especialmente de cirurgia dentária. Três doses diárias de diclofenaco, 50 mg, aliviaram as dores de diversos tipos de danos teciduais quando comparadas ao placebo em estudo multicêntrico, duplo-cego com 229 pacientes.

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

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

A eficácia de comprimidos de liberação lenta de 100 mg de diclofenaco foi avaliada entre 414 pacientes com distúrbios reumáticos, incluindo reumatismo não-articular. Observou-se resposta terapêutica satisfatória em 89,4% dos pacientes no 10º dia de tratamento e de 94,7% no 20º dia. No tratamento de osteoartrite, segundo revisão da literatura internacional (n=15.000), observa-se eficácia na utilização de diclofenaco. Na espondilite anquilosante observa-se eficácia do tratamento agudo e crônico com diclofenaco para o

Modelo de texto de bula- Profissional

alívio dos sintomas, sendo ele o agente mais bem tolerado pelos pacientes. Condições ginecológicas dolorosas, principalmente dismenorreia, são aliviadas pela administração de diclofenaco sódico entre 75 e 150 mg diários.

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

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

Referências bibliográficas

1. Burian M, Tegeder I, Seegel M, Geisslinger G. Peripheral and central antihyperalgesic effects of diclofenac in model of human inflammatory pain. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74 (2): 113-20.
2. Rhodes M, Conacher I, 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.
3. Laitinen J & Nuutilainen L: Intravenous diclofenac coupled with PCA fentanyl for pain relief after total hip replacement. *Anesthesiology* 1992; 76:194-198.
4. Anderson SK & al Shaikh BA: Diclofenac in combination with opiate infusion after joint replacement surgery. *Anaesth Intensive Care* 1991; 19:535-538.
5. Hodzman NB, Burns J, Blyth A et al: The morphine sparing effects of diclofenac sodium following abdominal surgery. *Anaesthesia* 1987; 42:1005-1008.
6. Casali R, Silvestri V, Pagni AM et al: Effetto analgesico del diclofenac in chirurgia toracica (Italian). *Acta Anaest Ital* 1985; 36:123-127.
7. Tsuzuki M, Yoshida S, Takata S et al: Clinical trial of GP 45,840-a new analgesic antiinflammatory agent. *Shikai Tenbo* (Prospect of Dental Field) 1973; 41:14.
8. Kantor TG: Use of diclofenac in analgesia. *Am J Med* 1986; 80(suppl 4B):64-69.
9. Matthews RW, Scully CM & Levers BG: The efficacy of diclofenac sodium (Voltarol(R)) with and without paracetamol in the control of post-surgical dental pain. *Br Dent J* 1984; 157:357-359.
10. Mayer M & Weiss P: A double-blind trial of the anti-inflammatory and analgesic action of diclofenac sodium following maxillary surgery. *Dtsch Zahnarzt Z* 1980; 35:559-563.
11. Mayer M & Weiss P: Results of an intra-individual comparative double-blind study on the effect of diclofenac sodium (Voltaren(R)) versus placebo in bilateral wisdom tooth extraction. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir* 1980a;4:106-109.
12. Bakshi R, Rotman H, Shaw M et al: Double-blind, multicenter evaluation of the efficacy and tolerability of diclofenac dispersible in the treatment of acute soft-tissue injuries. *Clin Ther* 1995; 17:30-37.
13. Schattenkirchner M & Milachowski KA. A double-blind, multicentre, randomised clinical trial compare the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol*, 2003. 22(2): 127-35.
14. Abrams GJ, Solomon L & Meyers OL: A long-term study of diclophenac sodium in the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *S Afr Med J* 1978; 53:442.
15. Caldwell JR: Efficacy and safety of diclofenac sodium in rheumatoid arthritis: experience in the United States. *Am J Med* 1986; 80:43-47.
16. Weisman MH: Double-blind randomized trial of diclofenac sodium versus placebo in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 1986; 8:427-438.
17. Al-Sharkawi MS: A multicentre study of diclofenac sodium slow-release (Voltaren(R) Retard) in the treatment of rheumatic disorders in the kingdom of Saudi Arabia. *J Int Med Res* 1984; 12:244-249.
18. Altman R: International experiences with diclofenac in osteoarthritis. *Am J Med* 1986; 80(suppl 4B):48-52.
19. Ward JR: Efficacy of diclofenac in osteoarthritis: experience in the United States. *Am J Med* 1986; 80(suppl 4B):53-57.
20. Manz G & Franke M: Diclofenac-Na bei ankylosierender spondylitis. *Fortschr Med* 1977; 95:1706.
21. Nahir AM & Scharf Y: A comparative study of diclofenac and sulindac in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Rehabil* 1980; 19:193-198.
22. Khan MA: Diclofenac in the treatment of ankylosing spondylitis: review of worldwide clinical experience and report of a double-blind comparison with indomethacin. *Semin Arthritis Rheum* 1985; 15(suppl 1):80-84.
23. Calabro JJ: Efficacy of diclofenac in ankylosing spondylitis. *Am J Med* 1986; 80(suppl 4B):58-63.
24. McKenna F: Efficacy of diclofenac/misoprostol vs diclofenac in the treatment of ankylosing spondylitis. *Drugs* 1993; 45(suppl):24-30.
25. Riihilauma R, Wuolijoki E & Pulkkinen MO: Treatment of primary dysmenorrhea with diclofenac sodium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1981; 12:189-194.
26. Ingemanson CA, Carrington B & Silkstrom B: Diclofenac in the treatment of primary dysmenorrhea. *Curr Ther Res* 1981; 30:632-639.
27. Gillberg LE, Harsten AS & Stahl LB: Preoperative diclofenac sodium reduces post-laparoscopy pain. *Can J Anaesth* 1993; 40:406-408.
28. Holman RM & Celinska E: Voltarol in the treatment of acute gout - a double-blind trial in general practice, in Chiswell RJ & Birdwood GFB (eds): Current Themes in Rheumatology. Condensed Report of a Geigy Symposium, Albufeira, Portugal. *Cambridge Medical Publications*, 1981; pp 14-15.
29. Akriavidis EA, Hatzigavriel M, Kapnias D et al: Treatment of biliary colic with diclofenac: a randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1997; 113:225-231..
30. Broggini M, Corbetta E, Grossi E et al: Diclofenac sodium in biliary colic: a double-blind trial. *Br Med J* 1984; 288:1042.
31. Lundstam S, Tveit E & Kral JG: Prostaglandin synthesis inhibition by diclofenac-Na in biliary pain (abstract). *Eur J Clin Invest* 1983; 13:A1.
32. Thornell E, Jansson R, Kral JG et al: Inhibition of prostaglandin synthesis as a treatment for biliary pain. *Lancet* 1979; 1:584.
33. Indudhara R, Vaidyanathan S & Sankaranerayanan A: Oral diclofenac sodium in the treatment of acute renal colic: a prospective randomized study. *Clin Trials J* 1990; 27:295-300

34. Lundstam SO, Wahlander LA, Leissner KH et al: Prostaglandin-synthetase inhibition with diclofenac sodium in treatment of renal colic: comparison with use of a narcotic analgesic. *Lancet* 1982; 1:1096-1097.
35. Vignoni A, Fierro A, Moreschini G et al: Diclofenac sodium in ureteral colic: a double-blind comparison trial with placebo. *J Int Med Res* 1983; 11:303-307.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

Mecanismo de ação

CLOFEN S contém diclofenaco sódico, substância não-esteroide, com acentuadas propriedades antirreumática, antiinflamatória, analgésica e antipirética.

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

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

Farmacodinâmica

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

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

Estudos clínicos demonstraram que CLOFEN S também exerce um pronunciado efeito analgésico na dor moderada e na grave de origem não reumática. Estudos clínicos revelaram que, na dismenorreia primária, CLOFEN S é capaz de melhorar a dor e reduzir a intensidade do sangramento.

Farmacocinética

- Absorção

O diclofenaco é completamente absorvido dos comprimidos gastrorresistentes após sua passagem pelo estômago.

Embora a absorção seja rápida, seu início pode ser retardado devido ao revestimento gastrorresistente do comprimido.

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

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

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

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

- Distribuição

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

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

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

- Biotransformação/ metabolismo

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

- Eliminação

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

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

- Linearidade/ não linearidade

A quantidade absorvida é linearmente relacionada à dose.

- Populações especiais

Não foram observadas diferenças idade-dependente 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 creatinina < 10 mL/min, os níveis plasmáticos de steady-state (estado de equilíbrio) calculados dos hidróxi metabólitos são cerca de 4 vezes maiores que em indivíduos normais. Entretanto, os metabólitos são, ao final, excretados através da bile.

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

Dados de segurança pré-clínicos

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

O diclofenaco não influencia a fertilidade das matrizes (ratos). Exceto pelos efeitos fetais em doses maternais tóxicas, o desenvolvimento pré, peri e pós-natal da prole também não foi afetado.

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para:

- Hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a qualquer outro componente da formulação.
- Úlcera gástrica ou intestinal ativa, sangramento ou perfuração (vide “Advertências e precauções” e “Reações adversas”).
- No último trimestre de gravidez (vide “Gravidez e lactação”).
- Falência hepática.
- Falência renal.
- Insuficiência cardíaca grave (vide “Advertências e precauções”).
- Como outros agentes anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), CLOFEN S 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 CLOFEN S, o medicamento deve ser descontinuado.

Assim como com outros AINEs, incluindo diclofenaco, acompanhamento médico rigoroso é imprescindível e deve-se ter cautela quando prescrever CLOFEN S 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 CLOFEN S (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 CLOFEN S 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 CLOFEN S 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 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 CLOFEN S é recomendado somente para tratamento de curta duração. Porém, se CLOFEN S for administrado por períodos prolongados, é aconselhável, como ocorre com outros AINEs, o monitoramento do hemograma.

Assim como outros AINEs, CLOFEN S 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 devido 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 CLOFEN S 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 CLOFEN S, é recomendado o monitoramento constante da função hepática como medida preventiva. Se os testes anormais para a função hepática persistirem ou piorarem, sinais e sintomas clínicos consistentes com a doença hepática se desenvolverem, ou se outras manifestações ocorrerem (ex. eosinofilia, rash), CLOFEN S deve ser descontinuado. Hepatite poderá ocorrer com o uso de diclofenaco sem sintomas prodromicos.

Deve-se ter cautela ao administrar CLOFEN S 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 CLOFEN S (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. CLOFEN S 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 remais 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”). Nesses casos, ao utilizar CLOFEN S 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 CLOFEN S 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

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

Excipientes especiais

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

Pacientes idosos

Recomenda-se precaução 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.

Gravidez e lactação

- Mulheres em idade fértil

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

- Gravidez

Não há dados suficientes sobre o uso de diclofenaco em mulheres grávidas. Desta forma, CLOFEN S 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 de diclofenaco é contraindicado nos três últimos meses de gestação pela possibilidade de ocorrer inércia uterina e, ou fechamento prematuro do canal arterial (vide “Contraindicações” e “Dados de segurança pré-clínicos”).

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

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

- Lactação

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

- Fertilidade

Assim como outros AINEs, o uso de CLOFEN S pode prejudicar a fertilidade feminina e por isto que 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 CLOFEN S deve ser considerada.

Habilidade de dirigir e/ou operar máquinas

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações a seguir incluem aquelas observadas com CLOFEN S comprimidos revestidos e/ou outras formas farmacêuticas contendo diclofenaco.

Interações observadas a serem consideradas

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

NECKERMAN INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA. ESCRITÓRIO: Av. Angélica, 2.250 – 5ºandar –

Higienópolis – São Paulo – SP – CEP: 01228-200 – Tel/fax: (0xx 11) 3544-7200

FÁBRICA: Rua das Perobeiras, 1422 – CEP 05879 - 470 – São Paulo – SP – (0xx 11) 3836-3800

E-mail: regulatorios@grupocimed.com.br Site : www.grupocimed.com.br

Modelo de texto de bula- Profissional

pacientes que não estão em tratamento com ciclosporina; potássio, ciclosporina, tacrolimo ou trimetoprima podem ser associados com o aumento dos níveis séricos de potássio, que deve ser monitorado frequentemente (vide "Advertências e precauções");

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

Interações previstas a serem consideradas

- **outros AINES e corticoides:** a administração concomitante de diclofenaco com outros AINES sistêmicos ou corticoides, pode aumentar a frequência de efeitos gastrintestinais indesejados (vide "Advertências e precauções");
- **anticoagulantes e agentes antiplaquetários:** deve-se ter cautela no uso concomitante uma vez que pode aumentar o risco de hemorragias (vide "Advertências e precauções"). Embora investigações clínicas não indiquem que diclofenaco possa afetar a ação dos anticoagulantes, existem 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 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

CLOFEN S comprimidos revestidos deve ser conservado em temperatura ambiente (ambiente com temperatura entre 15 e 30°C). Protegido da luz e umidade.

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

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

Características do produto:

CLOFEN S 50 mg: comprimido de cor amarela, liso e com brilho.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Como uma recomendação geral, a dose deve ser individualmente ajustada. As reações adversas podem ser minimizadas utilizando a menor dose efetiva no período de tempo mais curto necessário para controlar os sintomas (vide "Advertências e precauções"). Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros com auxílio de um líquido, preferencialmente antes das refeições.

Posologia

Adultos

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

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

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

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

Crianças e adolescentes

Devido a sua dosagem, CLOFEN S não é indicado para crianças e adolescentes.

Idosos (pacientes com 65 anos ou mais)

Nenhum ajuste na dose inicial é necessário para pacientes idosos (vide "Advertências e precauções").

Doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco cardiovascular significativos

O tratamento com CLOFEN S 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 CLOFEN S somente após avaliação cuidadosa e somente para doses diárias ≤ 100 mg, se tratados por mais do que 4 semanas (vide “Advertências e precauções”).

Insuficiência renal

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

Insuficiência hepática

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Muito comum: > 1/10

Comum: ≥ 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 CLOFEN S comprimidos e/ou outras formas farmacêuticas contendo diclofenaco em uso por curto ou longo prazo.

- Sangue e distúrbios do sistema linfático

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

- Distúrbios do sistema imunológico

Rara: reações de hipersensibilidade, anafiláticas e anafilactoides (incluindo hipotensão e choque).

Muito rara: angioedema (incluindo edema facial).

- Distúrbios psiquiátricos

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

- Distúrbios do sistema nervoso

Comum: cefaleia, tontura.

Rara: sonolência.

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

- Distúrbios oculares

Muito rara: deficiência visual, visão borrada, diplopia.

- Distúrbios do labirinto e do ouvido

Comum: vertigem.

Muito rara: zumbido, deficiência auditiva.

- Distúrbios cardíacos

Incomum*: infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, palpitacão, 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: náusea, vômito, diarreia, dispépsia, cólicas abdominais, flatulência, diminuição do apetite.

Rara: gastrites, sangramento gastrintestinal, hematêmese, diarreia sanguinolenta, 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, glossite, distúrbios esofágicos, doença intestinal diafragmática, pancreatite.

- Distúrbios hepatobiliares

Comum: elevação das transaminases.

Rara: hepatite, icterícia, distúrbios hepáticos.

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

- Pele e distúrbios dos tecidos subcutâneos

Comum: rash.

Rara: urticária.

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

- Distúrbios urinários e renais

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

- Distúrbios gerais e no local da administração

Rara: edema.

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

Descrição das reações adversas selecionadas

Eventos aterotrombóticos

Dados de 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 de 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, 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

Reg. MS nº. 1.0481.0044

Farm. Resp.: Cristiano de Souza Dias - CRF-SP nº 33.483

Fabricado por: CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

Av. Cel. Armando Rubens Storino, 2750 - Pouso Alegre/MG

CEP 37550-000 - CNPJ 02.814.497/0002-98

NECKERMAN INDÚSTRIA FARMACÉUTICA LTDA.ESCRITÓRIO: Av. Angélica, 2.250 – 5ºandar – Higienópolis – São Paulo – SP – CEP: 01228-200 – Tel/fax: (0xx 11) 3544-7200**FÁBRICA:** Rua das Perobeiras, 1422 – CEP 05879 - 470 – São Paulo – SP – (0xx 11) 3836-3800E-mail: regulatorios@grupocimed.com.br Site : www.grupocimed.com.br



Um nome que faz bem à saúde

Modelo de texto de bula- Profissional



Registrado por: NECKERMAN INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.

Rua das Perobeiras, nº 1422 – São Paulo/SP

CEP: 05.879-470 - CNPJ: 48.113.906/0001-49

Indústria Brasileira

Logo do SAC

0800 704 46 47 www.grupocimed.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



NECKERMAN INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.**ESCRITÓRIO:** Av. Angélica, 2.250 – 5ºandar – Higienópolis – São Paulo – SP – CEP: 01228-200 – Tel/fax: (0xx 11) 3544-7200**FÁBRICA:** Rua das Perobeiras, 1422 – CEP 05879 - 470 – São Paulo - SP – (0xx 11) 3836-3800E-mail: regulatorios@grupocimed.com.br Site : www.grupocimed.com.br

Modelo de texto de bula- Profissional

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 do expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VS/VPS)	Apresentações relacionadas
08/04/14	0265487/14-3	10457-SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> . Para quê este medicamento é indicado? . Como este medicamento funciona? . Quando não devo usar este medicamento? . O que devo saber antes de usar este medicamento? . Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? . Como devo usar este medicamento? . O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? . Quais os males que este medicamento pode me causar? . o que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? 	VP e VPS	. 50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20

Modelo de texto de bula- Profissional

							<ul style="list-style-type: none"> . Indicações . Resultados de eficácia . Características farmacológicas . Contra – indicações . Advertências e precauções . Interações medicamentosas . Cuidados de armazenamento do medicamento . Posologia e modo de usar . Reações adversas . Superdose 		
23/07/2014		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/03/2014	NA	MEDICA MENTO NOVO – Notificaçã o de Alteração de Texto de Bula	26/03/2014	<ul style="list-style-type: none"> - Adequação de faixa etária ao Medicamento Referência. - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 	VP e VPS	. 50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20