

Diclac SR (diclofenaco sódico)

Sandoz do Brasil Ind. Farm. Ltda.

**comprimidos de liberação lenta
75 mg**

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Diclac SR

diclofenaco sódico

APRESENTAÇÕES

Diclac SR (diclofenaco sódico) comprimidos de liberação lenta 75 mg. Embalagem contendo 20 comprimidos de liberação lenta.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de liberação lenta de 75 mg contém:

diclofenaco sódico..... 75 mg

excipientes q.s.p. 1 comprimido de liberação lenta

(celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, lactose monoidratada, amido, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de silício, hipromelose, óxido de ferro vermelho)

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tratamento de:

- Formas degenerativas e inflamatórias de reumatismo: artrite reumatóide; espondilite anquilosante; osteoartrose e espondilartrites.
- Síndromes dolorosas da coluna vertebral.
- Reumatismo não-articular.
- Dores pós-traumáticas e pós-operatórias, inflamação e edema, como por exemplo, após cirurgias dentárias ou ortopédicas.
- Condições inflamatórias e/ou dolorosas em ginecologia, como por exemplo, dismenorréia primária ou anexite. Febre isolada não é uma indicação.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O diclofenaco sódico é um produto bem estabelecido, cuja eficácia e segurança já foram documentados em diversos estudos clínicos nos últimos 40 anos [1]. O diclofenaco de liberação prolongada (SR, *sustained-release*) associa a eficácia do diclofenaco a uma forma posológica mais cômoda ao paciente, permitindo duas administrações diárias. Um estudo de pós-marketing do Diclofenaco SR (administrado em doses de 75 a 150 mg/dia) que avaliou 7.438 pacientes mostrou baixa incidência de eventos gastrointestinais graves (0,4%) e ausência de eventos adversos hepáticos ou renais. Em 47% dos casos, a interrupção do tratamento decorreu da melhora clínica, e em 18%, de eventos adversos [2].

Dor pós-operatória

Forrest e cols. [3] avaliaram 11.245 pacientes no período pós-operatório, tratados com um dos três anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs): diclofenaco (150 mg/dia IV por 2 dias, seguido de 150 mg/dia VO por no máximo 7 dias), cetoalaco (90 mg/dia IV por 2 dias seguido de 40 mg/dia VO por no máximo 7 dias) ou cetoprofeno (200 mg/dia IV por 2 dias seguido por 200 mg/dia VO por no máximo 7 dias). O diclofenaco oral foi administrado na forma de comprimidos de 75 mg de liberação lenta. Cento e cinquenta e cinco pacientes (1,38%) experimentaram algum evento adverso grave, com 19 óbitos (0,17%), 117 sangramentos do sítio cirúrgico (1,04%), 12 reações alérgicas (0,12%), 10 insuficiências renais agudas (0,09%) e quatro sangramentos gastrointestinais (0,04%). Não se observaram diferenças significativas em relação à segurança dos três AINEs avaliados.

Osteoartrite / Artrite reumatoide

O diclofenaco já foi comparado com outros AINEs (indometacina, aspirina, naproxeno, ibuprofeno, sulindaco, diflusinal) no tratamento da osteoartrose, e se mostrou igualmente eficaz e seguro quando usado em doses equivalentes [4]. Uma compilação de estudos na osteoartrose realizados nos EUA mostrou que o diclofenaco em doses de 100-150 mg/dia foi superior em termos de eficácia ao ácido acetil-salicílico (2400-3600 mg/dia) e equivalente ao naproxeno 500 mg/dia. Em termos de segurança, a incidência de eventos adversos foi semelhante nos grupos de

tratamento. A taxa de abandono do estudo por falta de eficácia do tratamento foi menor nos pacientes tratados com diclofenaco [5].

Le Loët e cols. [6] compararam o diclofenaco convencional de liberação entérica (50 mg, três vezes ao dia) com o Diclofenaco SR (75 mg, duas vezes ao dia) em 294 pacientes com osteoartrose femorotibial e de quadril. Os dois tratamentos foram igualmente eficazes em controlar a dor articular, com 74 a 78% dos participantes julgando o tratamento como bom a excelente. Um ou mais eventos adversos (principalmente gastrointestinais) foram reportados por 24,5% dos pacientes tratados com Diclofenaco SR e por 27,2% do grupo diclofenaco convencional. Aderência ao tratamento >90% foi estatisticamente superior no grupo Diclofenaco SR, devido a sua melhor comodidade posológica.

O diclofenaco SR foi comparado com o tramadol de liberação controlada (CR, *controlled-release*) em 97 pacientes com dor crônica relacionada à osteoartrite de joelho ou quadril. As doses dos medicamentos do estudo foram 75 mg de diclofenaco SR (podendo ser titulada até o máximo de 150 mg/dia) e 200 mg de tramadol CR (podendo ser titulada até o máximo de 400 mg/dia). O analgésico de resgate utilizado era o paracetamol (650 mg, até 3x/dia). Os dois medicamentos investigados proporcionaram melhora significativa da dor avaliada por escala visual analógica ($P=0,0001$), rigidez ($P<0,0005$) e desempenho físico ($P=0,0001$). Não se observou diferença entre os dois tratamentos, em relação à avaliação da dor pela escala WOMAC (*West Ontario and McMaster University*), bem como na avaliação global da dor, avaliação da dor relacionada ao sono e avaliação clínica de eficácia. A incidência de eventos adversos foi semelhante nos dois grupos, com mais eventos relacionados aos opioides ocorrendo no grupo tratado com Tramadol CR. Dois pacientes tratados com diclofenaco SR apresentaram eventos adversos graves (um caso de hemorragia digestiva e um caso de pancreatite aguda) [7].

Uma meta-análise de estudos com 681 pacientes portadores de artrite reumatoide mostrou que o diclofenaco na dose de 150 mg/dia é superior ao placebo e equivalente ao ibuprofeno (2400 mg/dia) e ao ácido acetil-salicílico (3600 mg/dia). Além disso, observou-se que o perfil de segurança do diclofenaco nesta dose é superior ao da dose equivalente de ácido acetil-salicílico e semelhante ao do ibuprofeno [8].

O diclofenaco SR foi usado como comparador ativo em um estudo randomizado que avaliou o celecoxibe em 2446 pacientes idosos (≥ 65 anos) portadores de osteoartrose ou artrite reumatoide. As doses empregadas dos medicamentos foram 75 mg duas vezes ao dia para o Diclofenaco SR e 200 mg duas vezes ao dia para o celecoxibe, sendo que os pacientes tratados com Diclofenaco ainda receberam omeprazol 20 mg/dia. A eficácia, mensurada pelo escore de avaliação global da artrite pelo paciente, foi semelhante nos dois grupos. A taxa de eventos adversos gastrointestinais foi maior no grupo tratado com Diclofenaco SR [9].

O diclofenaco (150 mg/dia) foi avaliado no tratamento da artrite reumatoide em um estudo clínico duplo-cego controlado com placebo, envolvendo 182 participantes. Observou-se superioridade do diclofenaco em relação ao placebo em 6 de 8 variáveis clínicas avaliadas. Eventos adversos foram reportados em 28% dos pacientes tratados com diclofenaco e em 21% do grupo placebo, o que não atingiu diferença estatisticamente significativa. A taxa de eventos adversos gastrointestinais também não foi diferente entre os dois grupos [10].

Lombalgia (lumbago) e trauma articular agudo

Pacientes com lombalgia foram randomizados para tratamento com diclofenaco SR (75 mg 12/12 h) ou aceclofenaco (100 mg 12/12 h), diariamente por até 10 dias. A variação média da dor (avaliada por meio de escala visual analógica de 100 mm) foi de $61,6 \pm 24,5$ mm para o aceclofenaco e $57,3 \pm 22,8$ mm para o diclofenaco, indicando equivalência dos dois AINEs. A taxa de eventos adversos foi semelhante nos dois grupos (14,9% no aceclofenaco e 15,9% no diclofenaco) [11].

Nadarajah e cols. [12] conduziram um estudo para comparar o Diclofenaco SR (75 mg, duas vezes ao dia) com o celecoxibe (200 mg, duas vezes ao dia, após dose de ataque de 400 mg). Em 370 pacientes com entorse de tornozelo de 1º e 2º grau com menos de 48 h de ocorrência. Os dois tratamentos foram igualmente eficazes na melhora dos sinais e sintomas da entorse, quando avaliados após 4 dias de tratamento. A incidência de eventos adversos no grupo tratado com Diclofenaco SR (30 pacientes; 17%) não foi diferente do observado no grupo tratado com celecoxibe (34 pacientes; 18%).

Espondilite anquilosante

O diclofenaco (150 mg/dia) foi comparado com o sulindaco (400 mg/dia) em 62 pacientes com espondilite anquilosante em um estudo de 4 semanas de duração. Observou-se tendência a superioridade do diclofenaco, embora não tenha sido observada diferença estatisticamente significativa. Eventos adversos foram de natureza leve e ocorreram mais no grupo sulindaco [13]. Outros estudos nesta indicação compararam o diclofenaco (150 mg/dia) com a indometacina (150 mg/dia), e demonstraram equivalência dos tratamentos, com alguma tendência a superioridade do diclofenaco [14]. Mais recentemente, Sieper e cols. [15] compararam o Diclofenaco SR (75 mg, duas vezes ao dia) com o celecoxibe em duas doses (200 mg, uma vez ao dia ou 200 mg, duas vezes ao dia). Em relação ao controle da dor, os três tratamentos tiveram respostas semelhantes; quando variáveis clínicas envolvendo inflamação (mensuradas pelos escores de atividade da espondilite anquilosante ASAS20 e BASDAI), observou-se equivalência do Diclofenaco SR com o celecoxibe em dose mais alta, e superioridade do Diclofenaco SR em relação ao celecoxibe em dose baixa. A incidência de eventos adversos gastrointestinais foi superior nos pacientes tratados com Diclofenaco SR em comparação com o celecoxibe em ambas as doses.

Gota aguda

Cheng e cols. [16] compararam o Diclofenaco SR (150 mg/dia) com o rofecoxibe (50 mg/dia) ou meloxicam (15 mg/dia), durante 7 dias em 62 pacientes com crise aguda de gota. As avaliações realizadas no D3 e D8 de tratamento indicaram equivalência do rofecoxibe em relação ao Diclofenaco SR e superioridade destes dois em comparação com o meloxicam. Não se observou diferenças entre os grupos em relação à tolerabilidade, com taxas de eventos adversos semelhantes.

Dismenorreia

Um estudo comparou o diclofenaco (75 mg/dia) com placebo no tratamento da dismenorreia primária em 35 mulheres nulíparas. O estudo foi cruzado, e cada participante usou diclofenaco por dois ciclos e placebo por outros dois ciclos. O tratamento com diclofenaco (total de 58 ciclos) se associou a redução significativa da dor (avaliada por escala visual analógica) e da intensidade do fluxo menstrual (avaliada por escala subjetiva e pelo número de absorventes usados) em comparação com o placebo (total de 57 ciclos) [17]. O diclofenaco é citado como um dos AINEs indicados para o tratamento da dismenorreia no consenso da Sociedade de Obstetras e Ginecologistas do Canadá [18].

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

Mecanismo de ação

Diclofenaco sódico, substância não-esteróide, com acentuadas propriedades antirreumática, anti-inflamatória, analgésica e antipirética.

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

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

Farmacodinâmica

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

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

Em estudos clínicos, demonstrou-se que o diclofenaco exerce um efeito analgésico pronunciado na dor moderada e severa de origem não-reumática. Estudos clínicos também revelaram que, na dismenorreia primária, o diclofenaco é capaz de aliviar a dor e reduzir a extensão 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.

Concentrações plasmáticas médias de pico (C_{max}) de 1,5 µg/mL (5 µmol/L) são obtidas em média 2 horas após a ingestão de um comprimido de 50 mg. Após a administração de um comprimido de Diclofenaco SR 75 mg, a C_{max} é atingida após 4 horas, e se mantém em valores detectáveis por um período após o qual não se encontraria princípio ativo após a administração do diclofenaco convencional. As concentrações médias plasmáticas após 16 horas são de 13 ng/mL (40 nmol/L).

A passagem de um comprimido pelo estômago é mais lenta quando ingerido com ou após uma refeição, que quando é tomado antes de uma refeição, mas a quantidade de diclofenaco absorvida permanece a mesma.

Uma vez que cerca de metade do diclofenaco é metabolizada durante sua primeira passagem pelo fígado (efeito de "primeira passagem"), a área sob a curva de concentração (AUC) em seguida à administração oral ou retal é cerca de metade daquela em seguida a uma dose parenteral equivalente.

As concentrações plasmáticas obtidas em crianças que receberam doses equivalentes (mg/kg de peso corporal) são similares às obtidas em adultos.

O comportamento farmacocinético não muda após a administração repetida. Nenhum acúmulo ocorre desde que os intervalos de dosagem recomendados sejam observados.

- 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

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 eliminado como metabólitos através da bile nas fezes.

- Linearidade/ não linearidade

A quantidade absorvida é linearmente relacionada à concentração da 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 um potencial efeito teratogênico em camundongos, ratos e coelhos.

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para:

- Hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a qualquer outro componente da formulação;
- Úlcera gástrica ou intestinal ativa, sangramento ou perfuração (vide “Advertências e precauções” e “Reações adversas”);
- No último trimestre de gravidez (vide “Gravidez e lactação”);
- Falência hepática;
- Falência renal;
- Insuficiência cardíaca grave (vide “Advertências e precauções”);
- Como outros agentes anti-inflamatórios não-esteroides, diclofenaco 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 gastrointestinais

Sangramento, ulcerações ou perfuração gastrointestinal, 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 gastrointestinais sérios. Estas, em geral, apresentam consequências mais sérias em pacientes idosos. Se ocorrer sangramento ou ulceração gastrointestinal em pacientes recebendo **Diclac SR**, 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 **Diclac SR** a pacientes com sintomas indicativos de distúrbios gastrointestinais ou histórico sugestivo de ulceração gástrica ou intestinal, sangramento ou perfuração (vide “Reações adversas”). O risco de sangramento gastrointestinal 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 gastrointestinal 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 medicamentos com ácido acetilsalicílico em baixa dose ou outros medicamentos que podem aumentar o risco gastrointestinal).

Pacientes com histórico de toxicidade gastrointestinal, particularmente os idosos, devem reportar quaisquer sintomas abdominais não usuais (especialmente sangramento gastrointestinal). 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 **Diclac SR** (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 dose elevada e em períodos prolongados, pode ser associado com um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos cardiovasculares graves (incluindo infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral).

O tratamento com **Diclac SR** geralmente não é recomendado a pacientes com doença cardiovascular estabelecida (insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquêmica, doença arterial periférica) ou hipertensão não controlada. Se necessário, os pacientes com doença cardiovascular estabelecida, hipertensão não controlada, ou fatores de risco significativos para doença cardiovascular (ex.: hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus e tabagismo) devem ser tratados com **Diclac SR** só depois de cuidadosa avaliação e apenas em dose de 75 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 este.

Efeitos hematológicos

O tratamento das afecções para as quais **Diclac SR** está indicado dura usualmente poucos dias. Porém, se ao contrário das recomendações para seu uso, **Diclac SR** for administrado por períodos prolongados, é aconselhável, como ocorre com outros anti-inflamatórios não-esteroides, monitorar o hemograma.

Assim como outros AINEs, **Diclac SR** 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 exacerbação da asma (chamada como intolerância a analgésicos/asma induzida por analgésicos), edema de Quincke ou urticária, são mais frequentes que em outros pacientes. Desta forma, recomenda-se precaução especial para estes pacientes (prontidão para emergência). Esta recomendação aplica-se também a pacientes alérgicos a outras substâncias, como por exemplo, aparecimento de reações cutâneas, prurido ou urticária.

Efeitos hepatobiliares

Acompanhamento médico estreito é necessário quando prescrito **Diclac SR** 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 **Diclac SR** (por exemplo, na forma de comprimidos ou supositório), 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), **Diclac SR** deve ser descontinuado. Hepatite poderá ocorrer com o uso de diclofenaco sem sintomas prodrômicos.

Deve-se ter cautela ao administrar **Diclac SR** 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 **Diclac SR** (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. **Diclac SR** 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/anafilactóides, podem também ocorrer em casos raros com diclofenaco, sem exposição prévia ao medicamento.

Efeitos renais

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

Diclac SR, 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: devido a sua dosagem, **Diclac SR** não é indicado para crianças e adolescentes.

O diclofenaco não é indicado para crianças abaixo de 14 anos, com exceção de casos de artrite juvenil crônica.

Gravidez e lactação

- Mulheres em idade fértil

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

- Gravidez

O uso de diclofenaco em mulheres grávidas não foi estudado. Desta forma, **Diclac SR** não deve ser usado nos dois primeiros trimestres de gravidez a não ser que o potencial benéfico 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”). Estudos em animais não demonstraram nenhum efeito prejudicial direto ou indiretamente 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, **Diclac SR** não deve ser administrado durante a amamentação para evitar efeitos indesejáveis no recém-nascido.

- Fertilidade

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

Habilidade de dirigir e/ou operar máquinas

É improvável que o uso de **Diclac SR** afete 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 **Diclac SR** 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 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 aquelas usadas em pacientes que não estão em tratamento com ciclosporina;
- **medicamentos conhecidos por causar hipercalcemia:** o tratamento concomitante com diuréticos poupadores de potássio, ciclosporina, tacrolimo ou trimetoprima podem ser associados com o aumento dos níveis séricos de potássio, que deve ser monitorado frequentemente (vide “Advertências e precauções”);
- **antibacterianos quinolônicos:** houve relatos isolados de convulsões que podem estar associadas ao uso concomitante de quinolonas e AINEs.

Interações previstas a serem consideradas

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

- **antidiabéticos:** estudos clínicos têm demonstrado que o diclofenaco pode ser administrado juntamente com agentes antidiabéticos orais sem influenciar em seus efeitos clínicos. Entretanto, existem relatos isolados de efeitos hipo e hiperglicemiantes, determinando a necessidade de ajuste posológico dos agentes antidiabéticos durante o tratamento com diclofenaco. Por esta razão, o monitoramento dos níveis de glicose no sangue deve ser realizado como medida preventiva durante a terapia concomitante;

- **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

O produto deve ser guardado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido de umidade. O prazo de validade é de 36 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 tem dupla camada, branca e rosa, circular com ambas as faces planas e lisas.

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 com as refeições.

Posologia

Adultos

A dose diária inicial recomendada é de 150 mg, ou seja, 1 comprimido a cada 12 horas.

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

A dose diária total deve ser dividida em 2 doses separadas. Para suprimir a dor noturna e a rigidez matinal, o tratamento com comprimidos durante o dia pode ser suplementado pela administração de um supositório na hora de dormir (até uma dose máxima total diária de 150 mg).

Na dismenorreia primária, a dose diária deve ser ajustada individualmente, e é geralmente de 75 a 150 mg. Uma dose de 75 mg deve ser fornecida inicialmente e, se necessário, aumentada durante o curso de vários ciclos menstruais até um máximo de 150 mg/dia. O tratamento deve ser iniciado quando aparecerem os primeiros sintomas e dependendo da sintomatologia, continuar por alguns dias.

Crianças e adolescentes

Devido a sua dosagem, **Diclac SR** não é indicado para crianças e adolescentes.

Não é indicado para crianças abaixo de 14 anos, com exceção de casos de artrite juvenil crônica.

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 **Diclac SR** 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 **Diclac SR** somente após avaliação cuidadosa e somente para doses diárias de 75 mg, se tratado por mais do que 4 semanas (vide “Advertências e precauções”).

Insuficiência renal

Diclac SR 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 **Diclac SR** é administrado a pacientes com insuficiência renal leve a moderada (vide “Advertências e precauções”).

Insuficiência hepática

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

Muito comum: $> 1/10$

Comum: $\geq 1/100$; $< 1/10$

Incomum: $\geq 1/1.000$; $< 1/100$

Rara: $\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$

Muito rara: $< 1/10.000$

As reações adversas a seguir incluem aquelas reportadas com **Diclac SR** 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.

- Distúrbio do sistema nervoso

Comum: cefaleia, tontura. Rara: sonolência.

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

- Distúrbios oculares

Muito rara: deficiência visual, visão borrada, diplopia.

- Distúrbios do labirinto e do ouvido

Comum: vertigem.

Muito rara: zumbido, deficiência auditiva.

- Distúrbios cardíacos

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

- Distúrbios vasculares

Muito rara: hipertensão, vasculite.

- Distúrbios mediastinal, torácico e respiratório

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

- Distúrbios do trato gastrointestinal

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

Rara: gastrites, sangramento gastrointestinal, hematêmese, melena, diarreia sanguinolenta, úlcera gastrointestinal (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 e insuficiência hepática.

- Pele e distúrbios dos tecidos subcutâneos

Comum: rash. Rara: urticária.

Muito rara: dermatite bolhosa, eczema, eritema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell (necrólise epidérmica tóxica), dermatite esfoliativa, alopecia, reação de fotossensibilidade, púrpura, púrpura de Henoch- 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 à superdose com diclofenaco.

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

Tratamento

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

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

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

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

III) DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. M.S.: 1.0047.0348

Farm. Resp.: Cláudia Larissa S. Montanher

CRF-PR nº 17.379

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 07/11/2014.

Registrado, Importado e Embalado por:

Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.

Rod. Celso Garcia Cid (PR-445), Km 87, Cambé-PR

CNPJ: 61.286.647/0001-16

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Salutas Pharma GmbH

Barleben - Alemanha



Referências

1. Kantor T: **Use of diclofenac in analgesia.** *American journal of medicine* 1984, **80**(4 (suppl 2)):64-69.
2. Jones CW: **A post-marketing surveillance study of Voltarol 75 mg SR in the primary care setting.** *The British journal of clinical practice* 1996, **50**(7):390-395.
3. Forrest JB, Camu F, Greer IA, Kehlet H, Abdalla M, Bonnet F, Ebrahim S, Escolar G, Jage J, Pocock S *et al*: **Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery.** *British journal of anaesthesia* 2002, **88**(2):227-233.
4. Zuckner J: **International experience with diclofenac in rheumatoid arthritis.** *Am J Med* 1986, **80**(4B):39-42.
5. Ward JR: **Efficacy of diclofenac in osteoarthritis. Experience in the United States.** *Am J Med* 1986, **80**(4B):53-57.
6. Le Loet X, Dreiser RL, Le Gros V, Febvre N: **Therapeutic equivalence of diclofenac sustained-released 75 mg tablets and diclofenac enteric-coated 50 mg tablets in the treatment of painful osteoarthritis.** *International journal of clinical practice* 1997, **51**(6):389-393.
7. Beaulieu AD, Peloso PM, Haraoui B, Bensen W, Thomson G, Wade J, Quigley P, Eisenhoffer J, Harsanyi Z, Darke AC: **Once-daily, controlled-release tramadol and sustained-release diclofenac relieve chronic pain due to osteoarthritis: a randomized controlled trial.** *Pain research & management : the journal of the Canadian Pain Society = journal de la societe canadienne pour le traitement de la douleur* 2008, **13**(2):103-110.
8. Caldwell JR: **Efficacy and safety of diclofenac sodium in rheumatoid arthritis. Experience in the United States.** *Am J Med* 1986, **80**(4B):43-47.
9. Kellner HL, Li C, Essex MN: **Efficacy and safety of celecoxib versus diclofenac and omeprazole in elderly arthritis patients: a subgroup analysis of the CONDOR trial.** *Current medical research and opinion* 2012, **28**(9):1537-1545.
10. Weisman MH: **Double-blind randomized trial of diclofenac sodium versus placebo in patients with rheumatoid arthritis.** *Clinical therapeutics* 1986, **8**(4):427-438.
11. Schattenkirchner M, Milachowski KA: **A double-blind, multicentre, randomised clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain.** *Clinical rheumatology* 2003, **22**(2):127-135.
12. Nadarajah A, Abraham L, Lau FL, Hwang LJ, Fakir-Bolte C: **Efficacy and tolerability of celecoxib compared with diclofenac slow release in the treatment of acute ankle sprain in an Asian population.** *Singapore medical journal* 2006, **47**(6):534-542.
13. Nahir AM, Scharf Y: **A comparative study of diclofenac and sulindac in ankylosing spondylitis.** *Rheumatology and rehabilitation* 1980, **19**(3):189-198.
14. Khan MA: **Diclofenac in the treatment of ankylosing spondylitis: review of worldwide clinical experience and report of a double-blind comparison with indomethacin.** *Seminars in arthritis and rheumatism* 1985, **15**(2 Suppl 1):80-84.
15. Sieper J, Klopsch T, Richter M, Kapelle A, Rudwaleit M, Schwank S, Regourd E, May M: **Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study.** *Annals of the rheumatic diseases* 2008, **67**(3):323-329.

16. Cheng TT, Lai HM, Chiu CK, Chem YC: **A single-blind, randomized, controlled trial to assess the efficacy and tolerability of rofecoxib, diclofenac sodium, and meloxicam in patients with acute gouty arthritis.** *Clinical therapeutics* 2004, **26**(3):399-406.
17. Riihiluoma P, Wuolijoki E, Pulkkinen MO: **Treatment of primary dysmenorrhea with diclofenac sodium.** *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 1981, **12**(3):189-194.
18. Lefebvre G, Pinsonneault O, Antao V, Black A, Burnett M, Feldman K, Lea R, Robert M, Sogc: **Primary dysmenorrhea consensus guideline.** *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC* 2005, **27**(12):1117-1146.

Histórico de Alteração da Bula - Profissional

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/01/2014	0020657141	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	10/01/2014	0020657141	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	10/01/2014	Versão Inicial	VPS 01	75 mg – comprimidos de liberação lenta
07/11/2014	NA	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	07/11/2014	NA	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	07/11/2014	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS 02	75 mg – comprimidos de liberação lenta