

Anexo A

Folha de rosto para a bula

Aceclofenaco

Vitapan Indústria Farmacêutica Ltda.

Comprimido revestido

100mg

aceclofenaco

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido: Embalagem contendo 12 ou 480 comprimidos.

USO ADULTO

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

aceclofenaco.....100mg
excipientes q.s.p.....1 comprimido revestido
(celulose microcristalina, ácido esteárico, povidona, croscarmellose sódica, dióxido de titânio, hipromelose + macrogol e álcool etílico*).

*Evapora durante o processo.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ACECLOFENACO está indicado para o tratamento de processos algícos e inflamatórios tais como: dores de dente, traumatismos, mialgias (ex: lombares), dores agudas pós-cirúrgicas (pós-episiotomia, após extração dentária), periartrose do ombro, reumatismos extra-articulares (transtornos dos tecidos moles). Também é eficaz no tratamento crônico de processos inflamatórios como artrite reumatoide, osteoartrose e espondilite anquilosante.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A melhora dos sintomas em pacientes com gonartrose (osteoartrose [OA] de joelho) foi observada inicialmente em 2 (dois) ensaios clínicos duplo-cegos randomizados e controlados, que envolveram 367 e 378 pacientes, respectivamente. Aceclofenaco 100 mg duas vezes ao dia, durante 3 (três) meses, melhorou significativamente as dores no repouso e ao movimento, a sensibilidade e o edema articular, capacidade funcional e a duração do enrijecimento articular. O aceclofenaco parece menos efetivo na redução do eritema que outros sintomas^{1,2}. Um estudo clínico duplo-cego controlado em OA de joelho (N= 168), com duração de 6 semanas, comparou o aceclofenaco 100 mg duas vezes ao dia com o paracetamol 1000 mg três vezes ao dia. O aceclofenaco foi superior ao paracetamol de acordo com a avaliação pela Escala Visual Analógica (EVA), Índice de Lequesne para osteoartrite e avaliação global de médicos e pacientes. A tolerabilidade de ambos os tratamentos foi semelhante. Outro estudo randomizado duplo cego (N= 591) comparou, na mesma indicação, aceclofenaco 100 mg duas vezes ao dia com diclofenaco 50 mg três vezes ao dia, durante 6 semanas, e demonstrou eficácia semelhante entre os dois tratamentos, porém com melhor tolerabilidade gastrointestinal do aceclofenaco com 57,3% de incidência geral de sintomas gastrointestinais no grupo tratado com aceclofenaco, versus 73,6% no grupo do diclofenaco (p<0,001).

A eficácia analgésica e anti-inflamatória do aceclofenaco demonstrou ser similar à do cetoprofeno (50 mg três vezes ao dia), à indometacina (50 mg duas vezes ao dia), tenoxicam (20 mg uma vez ao dia) e ao diclofenaco (50 mg três vezes ao dia) em pacientes, com artrite reumatoide. No geral, o aceclofenaco por 3 (três) a 6 (seis) meses reduziu significativamente a inflamação, intensidade da dor e a rigidez articular matinal. Nestes estudos, os escores de eficácia variaram de “boa” a “muito boa” para 62,1 a 76,3% dos pacientes^{3,4}.

Na espondilite anquilosante, o aceclofenaco apresentou eficácia semelhante ao tenoxicam (20 mg uma vez ao dia) num estudo multicêntrico, com a duração de 3 (três) meses envolvendo 235 (duzentos e trinta e cinco) pacientes com doença ativa. Avaliações finais de intensidade de dor e enrijecimento articular matinal resultaram em escores avaliados como “boa melhora” para 40 a 70% dos pacientes tratados com aceclofenaco ou tenoxicam. Resultados semelhantes foram observados quando o aceclofenaco foi

comparado ao naproxeno (500 mg duas vezes ao dia) ou à indometacina (25 mg duas vezes ao dia e 50 mg à noite).

A capacidade analgésica do aceclofenaco também foi avaliada em estudos controlados em pacientes com dores de dente moderada e severa. O alívio da dor já se mostrava evidente 1 (uma) hora após a administração de uma dose 100 ou 150 mg.

Um estudo controlado randomizado (N=227) também comparou o aceclofenaco 100 mg duas vezes ao dia com o diclofenaco resinato 75 mg duas vezes ao dia, no tratamento da dor lombar aguda durante 10 dias de tratamento; a eficácia na redução da dor de acordo com uma escala visual analógica de dor foi semelhante, porém a tolerabilidade do aceclofenaco foi melhor, com menos efeitos adversos e maior tolerabilidade global de acordo com avaliação de médicos e pacientes.

O aceclofenaco, 100 mg duas vezes ao dia, também foi estudado em pacientes com traumatismos músculo-esqueléticos, num estudo não comparativo envolvendo 15.033 pacientes, avaliados após 48 horas do trauma e 10 dias após. A proporção de pacientes livres das dores, ao repouso e ao movimento, aumentou de 15 para 87% e de 3 para 54% respectivamente, durante este tempo.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O aceclofenaco é um fármaco anti-inflamatório não-esteroidal (AINE) do tipo ácido fenilacético que é estruturalmente relacionado ao diclofenaco.

O aceclofenaco possui efeitos analgésico, anti-inflamatório e antipirético potentes. Seu mecanismo de ação está baseado, em grande parte, em sua ação inibitória da enzima cicloxigenase (COX), que está envolvida na produção de prostaglandinas (PG), os principais agentes dos processos inflamatórios.

Estudos *in vivo* mostraram seletividade de inibição da COX-2. Estudos *in vitro* mostraram que o aceclofenaco inibe a ação da PG E2, Interleucina (IL) 1 beta, IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF).

Farmacocinética

O aceclofenaco é absorvido rapidamente como fármaco inalterado quando administrado por via oral e seu efeito analgésico pode se iniciar 30 (trinta) minutos após a ingestão de um comprimido.

Atinge-se a concentração plasmática máxima após 1 a 3 horas. Uma dose de 100 mg é 100%

biodisponível. A $C_{\text{máx}}$, $T_{\text{máx}}$ e a AUC aumentam de modo proporcional à dose (50-150 mg). A meia-vida

média de eliminação plasmática é de aproximadamente 4 horas e a substância original e seus metabólitos são eliminados por via renal e, em menor grau, pelas fezes. O aceclofenaco é metabolizado a vários compostos. A droga radiomarcada eliminada pela urina está basicamente associada com glicuronídeos do aceclofenaco, diclofenaco, hidroxí-aceclofenaco e hidroxí-diclofenaco. O metabólito mais importante é o H-aceclofenaco(4-hidroxíaceclofenaco); o diclofenaco representa menos de 1% da atividade e de 4-7% do fármaco recuperado na urina. Estes metabólitos são excretados pelos rins em suas formas conjugadas.

O aceclofenaco foi detectado no fluido sinovial, após 1(uma) hora da administração, em níveis correspondentes a 57% dos níveis detectados no plasma.

Não foi observado nenhum acúmulo de aceclofenaco no homem quando administrado em doses repetidas. A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 99%.

Somente a velocidade de absorção do aceclofenaco, e não a sua extensão, foi afetada pela presença de alimentos no trato gastrointestinal ao ser administrado em voluntários sadios em jejum e alimentados.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ACECLOFENACO é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao aceclofenaco e/ou a qualquer componente da formulação. O aceclofenaco não deve ser administrado a pacientes hipersensíveis ao diclofenaco. Relata-se a ocorrência de reações anafiláticas graves, e algumas vezes fatais, em pacientes em tratamento com anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs).

Como com qualquer outro AINE, o aceclofenaco é contraindicado para aqueles que sofrem de broncoespasmo, urticária ou rinite aguda, devido ao ácido acetilsalicílico ou a outros AINEs, já que existe o risco de reações alérgicas graves.

ACECLOFENACO comprimido revestido não deve ser usado em pacientes com úlcera péptica em fase ativa ou sangramento gastrointestinal. Também está contraindicado em pacientes, com insuficiência renal grave.

A segurança do aceclofenaco em gestantes não foi testada. Contudo, evidências demonstraram que o uso de AINEs na gravidez pode se associar a risco fetal humano. Assim, este produto está contraindicado na gravidez, exceto quando, a critério médico, os seus benefícios superem os riscos (categoria D de risco na gravidez).

Este produto é contraindicado durante a lactação.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 (doze) anos.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente a seu médico em caso de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Deve-se ter cuidado ao administrar o aceclofenaco a pacientes com alterações das funções hepática, cardíaca ou renal, assim como a pacientes convalescentes de cirurgias.

Como prevenção, deve-se fazer um seguimento nos pacientes em tratamento prolongado com anti-inflamatórios não hormonais (ex: hemograma, provas de função hepática e renal).

Efeitos gastrointestinais

Como com outros AINEs, o aceclofenaco pode produzir irritação gastrointestinal, i.e., gastrite, duodenite ou úlcera péptica. Portanto, recomenda-se que ACECLOFENACO seja rigorosamente monitorado em pacientes que apresentam história sugestiva de patologias gastrointestinais de natureza irritativa, incluindo colites ulcerativas e doença de Crohn. Os AINEs podem provocar hemorragia gastrointestinal que resulta em hospitalização ou mesmo morte, algumas vezes sem sintomas prévios. Sendo assim, os pacientes devem ser mantidos com a dose mínima compatível com uma resposta terapêutica satisfatória.

Sangramentos gastrointestinais ou perfurações ulcerativas, hematêmese e melena podem ser mais graves em pacientes geriátricos. Eles podem ocorrer sem sintomas prévios e, portanto, nos raros casos em que ulcerações e sangramentos ocorrerem, o aceclofenaco deve ser descontinuado.

Retenção de fluido e edema

Retenção de fluido e edema foram relatados em alguns pacientes em tratamento com aceclofenaco e outros AINEs. Desta forma, ACECLOFENACO deve ser usado com cuidado em pacientes com história de insuficiência cardíaca, hipertensão grave ou outras condições de predisposição à retenção de fluido.

Efeitos renais

Pacientes com acometimento cardíaco e renal moderados e idosos devem ser monitorados, uma vez que os AINEs podem levar à deterioração renal. Doses mínimas efetivas devem ser utilizadas e avaliações da função renal devem ser feitas com frequência.

A importância das prostaglandinas na manutenção do fluxo sanguíneo renal deve ser considerada em pacientes cardiopatas e com alterações da função renal, especialmente aqueles que fazem uso de diuréticos ou com grandes cirurgias prévias. Efeitos na função renal são reversíveis após a retirada do aceclofenaco.

Efeitos hepáticos

Se ocorrerem testes anormais da função hepática de maneira persistente ou piora destes parâmetros ao longo do tratamento ou se surgirem sinais clínicos ou sintomas de doença hepática (eosinofilia, rash), o aceclofenaco deve ser descontinuado. Hepatite pode ocorrer sem sintomas prodrômicos. O uso do aceclofenaco em pacientes com porfirias hepáticas pode desencadear um surto.

Hematológicos

Aceclofenaco pode causar inibição reversível da agregação plaquetária (ver item interações medicamentosas com anticoagulantes).

Reações de hipersensibilidade

Assim como com outros AINEs, reações alérgicas, incluindo anafilaxia/reações anafilactoides, podem ocorrer sem exposição prévia ao medicamento.

Gravidez e lactação

A segurança do aceclofenaco em gestantes não foi testada. Contudo, evidências demonstraram que o uso de AINEs na gravidez pode se associar a risco fetal humano. Outros agentes inibidores de prostaglandinas são conhecidos por causar a obstrução prematura do *ductus arteriosus* no sistema cardiovascular fetal humano levando a uma possível hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido. Assim, este produto está contraindicado na gravidez, exceto quando, a critério médico, os seus benefícios superem os riscos (categoria D de risco na gravidez).

O uso de AINEs durante o terceiro trimestre de gravidez pode diminuir o tônus e a contração uterina. Não há informações sobre a eliminação do aceclofenaco pelo leite humano. Porém, o seu uso durante a lactação está contraindicado, a menos que, critério médico, os seus benefícios superem os riscos para o feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente a seu médico em caso de gravidez.

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia do aceclofenaco em crianças menores de 12 (doze) anos de idade não foram estabelecidas.

Uso em idosos

Como com qualquer outro AINE, o tratamento de pacientes geriátricos deve ser conduzido com cautela.

Carcinogênese, mutagênese, teratogênese e fertilidade

Não há relatos de carcinogênese ou mutagênese nos estudos pré-clínicos em camundongos e ratos. Em um estudo com coelhos, o tratamento com aceclofenaco (10 mg/kg/dia) resultou em uma série de alterações morfológicas em alguns fetos de coelho.

Estas alterações envolveram principalmente formação das costelas e o retardamento das erupções dentárias. Também ocorrem malformações vertebrais e dos membros. Não há evidências de teratogênese em ratos. Estudos epidemiológicos humanos não sugerem que AINEs tenham um efeito embriotóxico em humanos. O aceclofenaco não demonstrou efeito sobre a fertilidade em camundongos ou ratos.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas

Pacientes portadores de tonturas, vertigens ou outras alterações do sistema nervoso central, devem abster-se de dirigir veículos e operar máquinas, enquanto estiverem usando AINEs.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os AINEs aumentam a atividade do lítio e da digoxina pela redução do *clearance* plasmático. Esta propriedade pode ser de importância clínica em pacientes com função cardíaca comprometida ou hipertensão.

O controle da pressão sanguínea de pacientes sob tratamento com betabloqueadores, inibidores da ECA e diuréticos deve ser cuidadosamente monitorado em caso de administração concomitante de AINEs.

Pacientes em tratamento com este tipo de substância e concomitante tratamento com diuréticos poupadores de potássio podem apresentar aumento dos níveis séricos de potássio.

A administração de AINEs com anticoagulantes exige monitoração cuidadosa e provável ajuste de dosagem do agente anticoagulante, que pode ser deslocado da ligação com as proteínas plasmáticas.

A administração de AINEs com ácido acetilsalicílico não é recomendada pois a terapia concomitante pode aumentar a frequência dos efeitos colaterais, possivelmente devido à diminuição dos sítios de ligação para os AINEs.

Estudos clínicos demonstram que o diclofenaco, fármaco estruturalmente semelhante ao aceclofenaco, pode ser administrado concomitantemente com agentes antidiabéticos orais sem que haja interferência no efeito clínico. Entretanto, existem relatos isolados de hiperglicemia e hipoglicemia em pacientes tomando aceclofenaco. Sendo assim, deve-se levar em conta a possível necessidade de ajuste de dosagem de agentes hipoglicêmicos.

Deve-se ter cautela quando AINEs e o metotrexato forem administrados em um período menor que 24 (vinte e quatro) horas entre um fármaco e o outro, já que os anti-inflamatórios podem reduzir a excreção renal dos níveis de metotrexato, resultando em toxicidade aumentada. Os AINEs podem também aumentar o potencial de toxicidade da ciclosporina.

Convulsões podem ocorrer devido à interação das quinolonas e AINEs. Estas podem acontecer em pacientes sem história prévia de epilepsia ou convulsões.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

O prazo de validade deste medicamento é de 24 (vinte e quatro) meses.

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

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

Aspecto físico e características organolépticas:

Creme: Creme homogêneo de cor branca, isento de partículas estranhas.

Comprimido revestido: Comprimido circular revestido, branco, isento de 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

Cada comprimido possui 100 mg de aceclofenaco.

A dose usual é de 100 mg a cada 12 (doze) horas. O regime posológico deve ser individualizado, de acordo com a indicação e outras variáveis clínicas.

Pacientes idosos

Dados farmacocinéticos limitados, assim como a experiência clínica, sugerem que a dose para idosos deva ser a mesma que a usual para adultos. Entretanto, como com qualquer outro AINE, o tratamento requer cuidados, já que os pacientes idosos, em geral, são mais susceptíveis às reações adversas destas substâncias.

Insuficiência renal

Não há evidências de que a dose de aceclofenaco deva ser modificada em pacientes com insuficiência renal leve (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - EFEITOS RENAIIS”). Não há dados suficientes que suportem o uso de ACECLOFENACO em pacientes com insuficiência renal grave.

Insuficiência hepática

Pacientes com insuficiência hepática leve devem receber uma dose inicial única diária de 100 mg. A segurança do uso de AINEs em pacientes com insuficiência hepática de intensidade leve a moderada não foi estudada.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A maioria dos efeitos adversos observados é reversível, e de intensidade leve, incluindo os gastrintestinais e tonturas ocasionais.

As seguintes reações adversas foram relatadas durante os estudos clínicos anteriores à comercialização, compreendendo cerca de 3.000 indivíduos:

Reações comuns (1-10%)

Gastrintestinais: dispepsia; dor abdominal; náusea e diarreia.

Sistema nervoso central e periférico: tonturas.

Alterações de exames laboratoriais: elevação de enzimas hepáticas.

Reações incomuns (0,1-1,0%)

Gastrintestinais: flatulência; irritação gastrintestinal, incluindo gastrites e úlceras pépticas; obstipação; vômitos; estomatite ulcerosa.

Sistema nervoso central e periférico: vertigem.

Dermatológicas: prurido; erupção cutânea; dermatite.

Alterações de exames laboratoriais: aumento da creatinina sérica; aumento de ureia sérica.

Reações raras (0,01-0,1%)

Cardiovasculares: edema.

Respiratórias: dispneia.

Hematológicas: anemia.

Orgânicos gerais: edema facial.

Sentidos: anomalias visuais.

Reações muito raras (<0,01%)

Gastrintestinais: pancreatite aguda; melena; outras estomatites; hepatite aguda; icterícia

Sistema nervoso central e periférico: parestesia; tremores.

Psiquiátrico: depressão; alterações do sono (sonhos vívidos); sonolência; insônia.

Dermatológicas: eczema; rubor; púrpura.

Cardiovasculares: palpitações.

Músculo-esqueléticos: câibras nas pernas.

Respiratórias: broncoespasmo; estridor.

Hematológicas: anemia hemolítica; granulocitopenia; trombocitopenia.

Renais: síndrome nefrótica.

Orgânicos gerais: cefaleia; fadiga; edema facial; acessos de calor; reações alérgicas; ganho de peso; choque anafilático.

Sentidos: disgeusia (alterações do paladar).

Alterações dos testes laboratoriais: elevação da fosfatase alcalina; hipercalemia.

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

Casos de superdosagem clinicamente significativos devem ser tratados sintomaticamente, com relação à irritação e hemorragia gastrintestinais, hipotensão, insuficiência renal, depressão respiratória e convulsões. A absorção pode ser minimizada por lavagem gástrica e tratamento com carvão ativado. A

diurese forçada, diálise ou hemoperfusão não são, provavelmente, eficazes na eliminação dos AINEs, devido à alta taxa de ligação proteica e ao metabolismo extensivo.

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

DIZERES LEGAIS

M.S: 1.0392.0172

Farm. Resp. Dra. Giovana Bettoni - CRF-GO nº 4617

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Vitapan Ind. Farmacêutica Ltda.

Rua VPR 01 - Qd. 2 A - Mód. 01

DAIA - Anápolis - GO

CNPJ: 30.222.814/0001-31

Indústria Brasileira

XXXXXX - 07/14A



REFERÊNCIAS

1. Ward DE, Veys EM, Bowdler JM, Roma J. Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. Clin Rheumatol 1995;14:656-62.
2. Kornasoff D, Frerick H, Bowdler J, Montull E. Aceclofenac is a well-tolerated alternative to naproxen in the treatment of osteoarthritis. Clin Rheumatol 1997;16:32-8.
3. Martin-Mola E, Gijon-Banos J, Ansoleaga JJ. Aceclofenac in comparison to ketoprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 1995;15:111-6.
4. Dooley M, Spencer CM, Dunn CJ. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. Drugs 2001;61:1351-78.
5. Villa Alcazar LF, de Buergo M, Rico Lenza H, Montull Fruitos E. Aceclofenac is as safe and effective as tenoxicam in the treatment of ankylosing spondylitis: a 3 month multicenter comparative trial. Spanish Study Group on Aceclofenac in Ankylosing Spondylitis. J Rheumatol 1996;23:1194-9.
6. Agrifoglio E, Benvenuti M, Gatto P. Aceclofenac: a new NSAID in the treatment of acute Lombago. Multicentre single blind study vs diclofenac. Acta Ther 1994;20:33-5.
7. Ishida A, Adames MK. Study of the efficacy and the tolerability of aceclofenac in the treatment of post-traumatic acute process in orthopaedics and traumatology [in Portuguese]. Rev Bras Med 1997;54:687-93.
8. Pagerols S, Vilageliu J. Cutaneous Tolerance Study to Repeated Application for Four Days in Healthy Volunteers. Barcelona: Hospital Princeps d'Espanya.; 1990.
9. Salva P, Costa J, Garcia-Teresa G. Estudio de la Eficacia y Tolerancia de aceclofenaco por via Topica en un de Modelo de Eritema Inducido por Ultravioleta en el Hombre. : Prodesfarma. Departamento de Desarrollo Clínico; 1991.
10. Arandes JM, Balias R, Ginebreda I, Llobet M. Estudio Multicéntrico, Comparativo, Randomizado, Doble Ciego y Paralelo de la Eficacia de aceclofenaco Crema vs Diclofenaco Crema en el Tratamiento de los Traumatismos Musculo-esqueléticos: Prodesfarma. Departamento Desarrollo Clínico; 1992.
11. Tessari L, Torri G, Cecilliani L. Ensayo multicéntrico, Doble Ciego y Paralelo de Eficacia y Tolerancia de Airtal Difucem® comparativo com Piroxicam em el tratamiento de traumatismos músculo-esqueléticos. Milan: Clínica Ortopédica Universidad de Milán; 1992

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da Submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bulas	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
28/01/2014	-	10459 - GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Atualização de Texto de Bula conforme bula padrão publicada no bulário. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	100mg COM REV CT ENV AL X 12 100mg COM REV CT ENV AL X 480 (EMB HOSP)