

**CODATEN<sup>®</sup>**  
**(diclofenaco sódico e fosfato de codeína)**

Novartis Biociências SA  
Comprimidos revestidos  
50 mg/50 mg

**CODATEN®**

diclofenaco sódico e fosfato de codeína

**APRESENTAÇÕES**

Codaten® 50 mg/50 mg - embalagens contendo 10 ou 20 comprimidos revestidos.

**VIA ORAL****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de Codaten® contém 50 mg de diclofenaco sódico e 50 mg de fosfato de codeína. Excipientes: fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, amido, dióxido de silício, hiprolose, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, hipromelose, óleo de ricino polietoxilado, talco, dióxido de titânio e óxido férrico vermelho.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES**

Para tratamento a curto prazo (máximo de 2 semanas):

- Dor forte causada pela inflamação das doenças degenerativas articulares (p. ex.: gonartrose);
- Dor intensa e muito intensa após intervenções cirúrgicas;
- Dor tumoral, especialmente se os ossos forem afetados ou se houver edema inflamatório peritumoral.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Em estudos clínicos, o diclofenaco também mostrou exercer um efeito analgésico acentuado na dor moderada e forte de origem não-reumática.

Para avaliar a eficácia clínica e a tolerabilidade de Codaten® no tratamento da dor da doença articular degenerativa, por exemplo, de gonartrose, um estudo duplo-cego, multicêntrico, randomizado, controle-ativo, grupo paralelo foi realizado em 238 pacientes com dor forte causada por gonartrose descompensada. O objetivo primário do estudo foi demonstrar a superioridade de Codaten® (um comprimido três vezes ao dia) em comparação ao diclofenaco isoladamente (50 mg três vezes ao dia) em relação ao tempo de início de eficácia, definido como uma redução da intensidade da dor de no mínimo 30% da dor máxima. Sob o tratamento com Codaten®, 24,8% dos pacientes tiveram o tratamento bem sucedido no dia 1, em comparação com 19,3% no grupo controle diclofenaco. Esta diferença estatisticamente significativa do tratamento aumentou até o dia 6 para 61,8% no grupo tratado com Codaten® em comparação com 51,6% no grupo tratado com diclofenaco.

A análise de eventos adversos no estudo resultou em um maior número de efeitos indesejáveis no grupo Codaten® comparado com o grupo diclofenaco (34% versus 19% dos pacientes) e uma maior taxa de terminação, devido aos efeitos indesejáveis (5,3% versus 0,9% dos pacientes). Os efeitos indesejáveis mais comuns foram principalmente gastrointestinais, seguidos por sintomas do sistema nervoso central, sintomas físicos gerais e sintomas musculares e articulares.

**Referências Bibliográficas**

1. Cataflam/Voltaren Basic Prescribing Information. 25 Sep 08. [1] (dados em arquivo)
2. Combaren German Summary of Product Characteristics. 09 Jan 08. [2] (dados em arquivo)

**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

**Grupo farmacoterapêutico:** analgésico opioide, combinação, código ATC: N02AA59.

**Mecanismo de ação****- diclofenaco sódico**

Codaten® contém diclofenaco sódico, um composto não-esteroidal com pronunciadas propriedades antirreumáticas, anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas. A inibição da biossíntese de prostaglandinas, que tem sido demonstrada em experimentos, é considerada fundamental para o seu mecanismo de ação. As prostaglandinas desempenham um papel importante no processo de inflamação, dor e febre.

O diclofenaco sódico in vitro não suprime a biossíntese do proteoglicano na cartilagem em concentrações equivalentes às alcançadas em humanos.

**- fosfato de codeína**

A codeína inibe as fibras aferentes da dor em vários níveis do sistema nervoso central, inibindo a liberação dos neurotransmissores e ativando as vias inibidoras. Os efeitos são, em parte, devido aos metabólitos de morfina.

Os diferentes mecanismos de ação dos dois componentes desta associação determinaram um efeito analgésico aditivo, tornando Codaten<sup>®</sup> adequado especialmente ao tratamento de dores graves ou muito graves em doenças degenerativas articulares, após procedimentos cirúrgicos e em doenças malignas.

### **Farmacodinâmica**

Codaten<sup>®</sup> é uma associação de liberação rápida de diclofenaco sódico, um analgésico e anti-inflamatório de ação periférica muito eficaz, com fosfato de codeína, um analgésico predominantemente de ação central.

Em doenças reumáticas, as propriedades anti-inflamatória e analgésica do diclofenaco provocam uma resposta clínica caracterizada pelo alívio acentuado dos sinais e sintomas como dor em repouso, dor em movimento, rigidez matinal e inchaço das articulações, assim como por uma melhoria na função.

Nas condições inflamatórias pós-traumáticas e pós-operatórias, o diclofenaco alivia rapidamente tanto a dor espontânea e dor em movimento e reduz o edema inflamatório e edema da ferida.

Em estudos clínicos, o diclofenaco também mostrou exercer um efeito analgésico acentuado na dor moderada e severa de origem não-reumática.

Para avaliar a eficácia clínica e a tolerabilidade de Codaten<sup>®</sup> no tratamento da dor da doença articular degenerativa, por exemplo, de gonartrose, um estudo duplo-cego, multicêntrico, randomizado, controle-ativo, grupo paralelo foi realizado em 238 pacientes com dor grave causada por gonartrose descompensada. O objetivo primário do estudo foi demonstrar a superioridade de Codaten<sup>®</sup> (um comprimido três vezes ao dia) em comparação ao diclofenaco isoladamente (50 mg três vezes ao dia) em relação ao tempo de início de eficácia, definido como uma redução da intensidade da dor de no mínimo 30% da dor máxima. Sob o tratamento com Codaten<sup>®</sup>, 24,8% dos pacientes tiveram o tratamento bem sucedido no dia 1, em comparação com 19,3% no grupo controle diclofenaco. Esta diferença estatisticamente significativa do tratamento aumentou até o dia 6 para 61,8% no grupo tratado com Codaten<sup>®</sup> em comparação com 51,6% no grupo tratado com diclofenaco.

A análise de eventos adversos no estudo resultou em um maior número de efeitos indesejáveis no grupo Codaten<sup>®</sup> comparado com o grupo diclofenaco (34% versus 19% dos pacientes) e uma maior taxa de abandono devido aos efeitos indesejáveis (5,3% versus 0,9% dos pacientes). Os efeitos indesejáveis mais comuns foram principalmente gastrointestinais, seguidos por sintomas do sistema nervoso central, sintomas físicos gerais e sintomas musculares e articulares.

### **Farmacocinética**

#### **- diclofenaco sódico**

##### **Absorção**

O diclofenaco sódico está em uma formulação de liberação imediata no Codaten<sup>®</sup>. Após administração oral, a concentração plasmática máxima é atingida, em média, dentro de 1 hora.

Como 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) após administração oral é cerca de metade daquela após uma dose parenteral equivalente.

##### **Distribuição**

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

O diclofenaco penetra no líquido sinovial, no qual as concentrações máximas são medidas de 2 a 4 horas após serem atingidos os valores de pico plasmático. A meia-vida de eliminação aparente do fluido sinovial é de 3 - 6 horas. Duas horas após atingir os valores de pico plasmático, as concentrações da substância ativa já são mais altas no fluido sinovial do que no plasma, permanecendo altas por até 12 horas. O início da ação farmacológica do diclofenaco é de 20 minutos.

O diclofenaco foi detectado em baixa concentração (100 ng/mL) no leite materno em uma lactante, contudo a quantidade excretada é insignificante e equivalente a uma dose de 0,03 mg/kg/dia de consumo para a criança.

##### **Biotransformação/ metabolismo**

A biotransformação do diclofenaco ocorre parcialmente por glicuronidação na molécula intacta, mas principalmente por hidroxilação e metoxilação simples e múltipla, resultando em vários metabólitos fenólicos (3'-hidróxi-, 4'-hidróxi-, 5-hidróxi-, 4',5-diidróxi- e 3'-hidróxi-4'-metóxi-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 sistêmico total do diclofenaco do plasma é de  $263 \pm 56$  mL/min (valor médio  $\pm$  SD).

A meia-vida terminal no plasma é de 1 a 2 horas. Quatro dos metabólitos, incluindo os dois ativos, também têm uma meia-vida plasmática curta de 1 a 3 horas. Um metabólito, 3'-hidróxi-4'-metóxi-diclofenaco, tem meia-vida plasmática muito mais longa. Entretanto, este metabólito é praticamente inativo.

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

#### **- Fosfato de Codeína**

##### **Absorção**

Após administração oral, a codeína é bem absorvida (42–72 %) pelo trato gastrointestinal e sua biodisponibilidade é cerca de 50–70%.

A concentração plasmática máxima de codeína foi observada cerca de 1 h após a dose. Estudos de interação medicamentosa indicam que não é possível interação entre diclofenaco e codeína.

##### **Distribuição**

A codeína é extensivamente distribuída pelo corpo com volume de distribuição aparente de cerca de  $3,4 \pm 0,8$  L/kg. A ligação da codeína à proteínas é cerca de 7 a 25%. O fármaco se liga principalmente à albumina e alfa-globulina e a ligação é dependente da concentração.

A codeína e seu metabólito ativo, morfina, passam para o leite materno em quantidades muito pequenas. Contudo, se o paciente é um metabolizador ultrarrápido da CYP2D6, níveis mais elevados de morfina podem estar presentes no leite materno e podem resultar em sintomas de toxicidade opioide na criança, que pode ser fatal. Desta forma, Codaten® é contraindicado durante a lactação (vide “Contraindicações” e “Gravidez e lactação”). A média do coeficiente de partição RBC (RBC/plasma) é de cerca de 1,25, que é concentração independente. A taxa de concentração da saliva para o plasma observada é de cerca de 5,5 em dose de 19,9 mg e 4,2 em dose de 25,8 mg. O início da ação farmacológica da codeína é de 30 minutos.

##### **Biotransformação/ metabolismo**

A codeína é primariamente metabolizada pelas enzimas UGT2B7, CYP2D6 e CYP3A4 em diversos metabólitos. O fármaco é metabolizado principalmente no fígado, onde sofre O-desmetilação para formar morfina (um metabólito de CYP2D6, cerca de 5 a 10% da dose administrada), N-desmetilação para formar norcodeína (um metabólito de CYP3A4, cerca de 10% da dose administrada), conjugação para formar codeína-6-glicuronídeo (um metabólito de UGT, cerca de 70 a 80% da dose administrada). A morfina é metabolizada por conjugação com ácido glicurônico a morfina-3-glicuronídeo (M3G) e morfina-6-glicuronídeo (M6G). A morfina-6-glicuronídeo é farmacologicamente ativa e exibe potência comparável à da morfina. No entanto, morfina-3-glicuronídeo apresenta baixa afinidade pelo receptor mu-opiáceo.

A codeína é extensivamente metabolizada no fígado com grandes diferenças interindividuais. Pacientes com falta de genes funcionais para CYP2D6 não metabolizam a codeína à morfina e podem apresentar um efeito analgésico menor. Pacientes com múltiplas cópias do gene para CYP2D6 metabolizam a codeína mais rapidamente (metabolismo ultrarrápido). A presença do fenótipo CYP2D6 varia por grupo étnico e a prevalência de metabolizadores ultrarrápidos é estimada em 0,5 a 1% em chineses, japoneses e hispânicos; 1 a 10% em caucasianos; 3% em afro-americanos e 16 a 28% em norte-africanos, etíopes e árabes.

##### **Eliminação**

Aproximadamente 90% da dose total é excretada através dos rins, da qual, cerca de 10% é excretada como fármaco inalterado. Aproximadamente 86% da dose administrada é excretada principalmente como norcodeína e morfina livre e conjugada na urina dentro de 24 horas. Dos 86% excretados após uma dose oral, 40 a 70% é codeína livre ou conjugada, 5 a 15% morfina livre ou conjugada, 10 a 20% norcodeína livre ou conjugada. O fármaco inalterado contabiliza cerca de 6 a 8% da dose excretada na urina dentro de 24 horas. Pequenas quantidades de codeína e seus metabólitos são excretadas através da bile. O tempo de meia-vida de eliminação da codeína, em adultos saudáveis, fica entre 3 e 5 horas; em adultos com insuficiência renal, entre 9 e 18 horas.

##### **Linearidade/ não linearidade**

###### **- diclofenaco**

O diclofenaco exibe uma farmacocinética dose-proporcional entre a faixa de dose de 25 a 150 mg. Com o aumento na dose do diclofenaco, um aumento proporcional em  $C_{\text{máx}}$  e AUC também é observado no intervalo de baixa dosagem de 12,5 a 50 mg.

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

###### **- codeína**

A codeína também exibe uma farmacocinética dose-proporcional. Com o aumento na dose de fosfato de codeína, um aumento proporcional em  $C_{\text{máx}}$  e AUC é observado na faixa de dose de 15 a 60 mg.

Após administrações repetidas de doses terapêuticas, a farmacocinética permanece inalterada e não há acúmulo significativo do fármaco.

### **Populações especiais**

#### **- Idosos**

Nenhuma diferença relevante na farmacocinética do diclofenaco e da codeína, dependente da idade, foi relatada.

#### **- Insuficiência renal**

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com Codaten® em pacientes com insuficiência renal. Considerando a farmacocinética dos componentes individuais e sua eliminação na urina, Codaten® deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. Codaten® é contraindicado em pacientes com insuficiência renal grave.

#### **- Insuficiência hepática**

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com Codaten® em pacientes com insuficiência hepática. Considerando a farmacocinética dos componentes individuais, Codaten® deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Codaten® é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave.

#### **- Sensibilidade étnica**

A presença de metabolizadores ultrarrápidos da CYP2D6 varia entre os grupos étnicos e é estimado em 0,5-1% em chineses, japoneses e hispânicos, 1-10% em caucasianos, 3% em afro-americanos e 16-28% em norte-africanos, etíopes e árabes. Para o componente codeína em Codaten®, a existência de metabolizadores ultrarrápidos necessita ser considerada, particularmente nos casos de pacientes com insuficiência renal, uma vez que eles podem ter uma concentração aumentada do metabólito ativo morfina-6-glicuronídeo.

#### **- diclofenaco**

Não foram observadas diferenças idade-dependentes relevantes na absorção, no metabolismo ou na excreção.

Em pacientes com insuficiência renal, nenhum acúmulo do componente ativo não modificado pode ser inferido a partir da cinética de dose única quando aplicada a dosagem usual programada. Ao clearance de creatinina <10 mL/min, os níveis plasmáticos de estado de equilíbrio calculados dos metabólitos hidróxi são cerca de 4 vezes maior que em pacientes normais. Entretanto, os metabólitos são por fim excretados pela bile.

Nos pacientes com hepatite crônica ou cirrose não-descompensada, o metabolismo e a cinética do diclofenaco são os mesmos dos pacientes sem doença hepática.

#### **- codeína**

#### **Gravidez e Lactação**

A codeína entra para a circulação fetal.

No leite materno, após a administração de doses elevadas de codeína, são alcançadas concentrações farmacológicas relevantes.

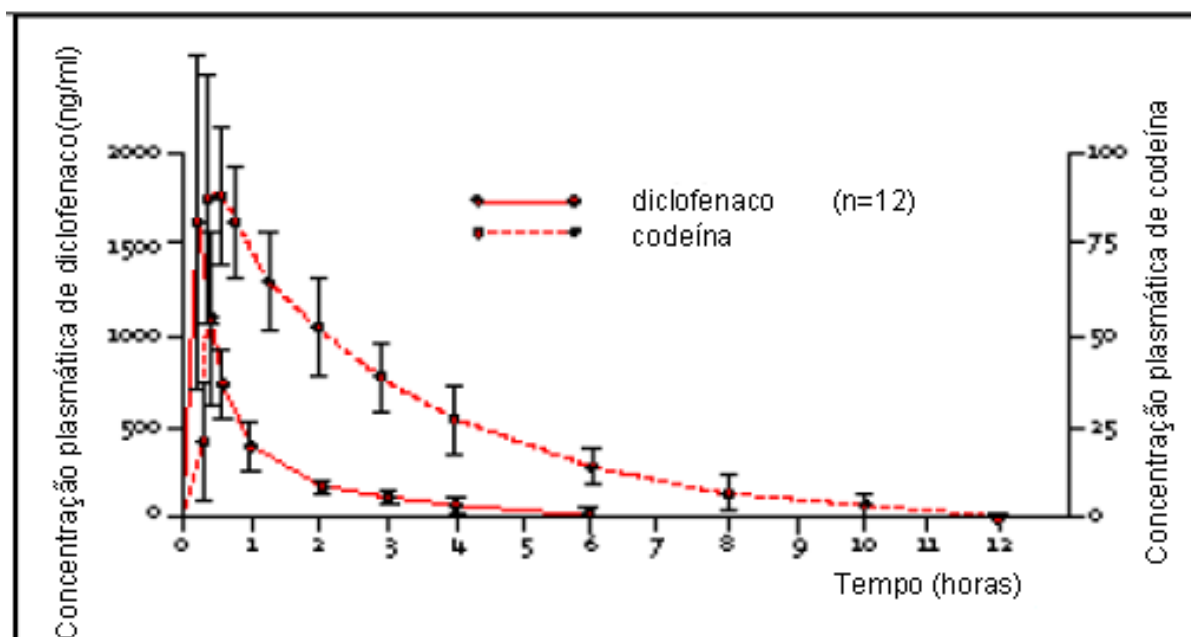
### **Estudos farmacocinéticos clínicos**

Um estudo de biodisponibilidade realizado em 1994 com 12 voluntários após administração oral de Codaten® 50mg/50mg comprimidos revestidos de diclofenaco e codeína, é mostrado:

	<b>diclofenaco</b>	<b>codeína</b>
Concentração plasmática máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) [ng/mL]:	1.778,5 ± 702	101,3 ± 22
Tempo para concentração plasmática máxima ( $t_{\text{máx}}$ ):	22,8 min	40,2 min
Área sob a curva concentração-tempo (AUC):	1.336,6 ± 344	297,7 ± 60

Especificado como média e variação

### **Curvas de concentração plasmática média de diclofenaco e codeína em gráficos de concentração e tempo:**



#### Dados de segurança pré-clínicos

##### - Toxicidade aguda

Os dados pré-clínicos de estudos de toxicidade aguda de dose com diclofenaco não revelaram danos específicos para humanos nas doses terapêuticas recomendadas. Em experimentos de toxicidade oral aguda em ratos, a codeína revelou baixa toxicidade sistêmica. Clinicamente, em adultos, uma dose total de 0,5 a 1 g de codeína base é susceptível a causar sintomas tóxicos, e em crianças doses de 2 mg/kg de codeína base.

A DL<sub>50</sub> oral aguda e estudos de potenciação com Codaten® em camundongos, ratos e macacos causaram úlceras perfuradas, aderências no abdômen e sangramento na mucosa gástrica.

##### - Toxicidade crônica

Os dados pré-clínicos de estudos de toxicidade de doses repetidas com diclofenaco não revelaram danos específicos para humanos nas doses terapêuticas recomendadas. A toxicidade crônica com diclofenaco foi observada em ratos, cães e macacos. Na faixa tóxica – a qual variou de acordo com as espécies com doses de 0,5 e 2,0 mg/kg BW - houve ulceração no trato gastrointestinal e sequelas associadas tais como peritonite, anemia e leucocitose.

Estudos de toxicidade subcrônica e crônica com Codaten® usando dosagens orais de 1,2 mg e 4 mg/kg KG em ratos não causaram morte ou sintomas evidentes, ou alterações químicas clínicas ou hematológicas. Dentro da administração oral de 6 mg ou 12 mg/kg BW de Codaten® em ratos, foram constatados sintomas clínicos e químicos clínicos, alterações hematológicas e patológicas, os quais foram associados com a formação de úlceras pépticas; em casos específicos, foram fatais.

Adicionalmente, com a dosagem oral de 12 mg/kg BW de Codaten®, foi observado em alguns ratos machos uma leve proliferação da glândula mamária.

Em experiências com animais, foi observada uma acentuação do efeito de irritação gastrointestinal da combinação comparado com as substâncias individuais.

##### - Potencial mutagênico e tumorigênico

Os dados pré-clínicos dos estudos de genotoxicidade, mutagenicidade e carcinogenicidade com diclofenaco não revelaram danos específicos para humanos nas doses terapêuticas recomendadas. Diversos testes in vitro e in vivo não revelaram evidências de atividade mutagênica para a codeína. Em testes citogenéticos com culturas de células ovarianas de hamster chinês, o fosfato de codeína induziu aumentos dose-relacionados em permuta de cromátides irmãs, com e sem S9, porém, somente a níveis de concentração que causaram atraso do ciclo celular.

Estudos de longo prazo em ratos e camundongos não demonstraram nenhuma indicação de que a codeína tem um potencial tumorigênico. Em camundongos, houve aumento dose-dependente de hiperplasia do epitélio folicular da tireoide.

##### - Toxicologia reprodutiva

Em estudos pré-clínicos padrões em animais, não houve evidência de que o diclofenaco tenha potencial teratogênico em camundongos, ratos ou coelhos.

O diclofenaco não tem influência na fertilidade de progenitores em ratos. Exceto por efeitos fetais mínimos em doses maternas tóxicas, o desenvolvimento pré-natal, perinatal e pós-natal da prole não foi afetado.

A administração de AINEs (incluindo diclofenaco) inibiu a ovulação em coelhos, a implantação e placentação em ratos e levou ao fechamento prematuro do canal arterial em ratas grávidas. Doses 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 do parto, bem como a constrição do canal arterial no útero, são consequências farmacológicas desta classe de inibidores da síntese de prostaglandinas.

Não foi realizado nenhum estudo padrão em animais sobre a fertilidade masculina ou feminina com codeína. Após administração oral, a codeína não revelou qualquer potencial teratogênico em diversos modelos animais. A codeína não demonstrou efeitos embriotóxicos ou fetotóxicos com doses orais diárias de 20 mg/kg em hamsters e 150 mg/kg em camundongos. Em doses mais elevadas foi observada toxicidade no desenvolvimento (diminuição do peso corporal fetal). A administração de altas doses subcutâneas de codeína em hamsters grávidas foi associada a sinais de teratogenicidade.

A toxicidade reprodutiva da associação não foi avaliada.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

- hipersensibilidade conhecida às substâncias ativas diclofenaco e/ou codeína ou a qualquer um dos excipientes;
- como qualquer outro medicamento anti-inflamatório não-esteroidal (AINEs), o diclofenaco é também contraindicado em pacientes cujos ataques de asma, urticária ou rinite aguda sejam precipitados pelo ácido acetilsalicílico ou outros AINEs (vide “Advertências e precauções” e “Reações adversas”);
- úlcera gástrica ou intestinal ativa, sangramento ou perfuração (vide “Advertências e precauções” e “Reações adversas”);
- falência hepática;
- falência renal;
- insuficiência cardíaca grave (vide “Advertências e precauções”);
- insuficiência respiratória;
- ataques agudos de asma;
- pneumonia;
- coma;
- gravidez e lactação (vide “Gravidez e lactação”);
- pacientes conhecidos por serem metabolizadores ultrarrápidos da CYP2D6 (vide “Advertências e precauções”).

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

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

**Este medicamento é contraindicado em crianças e adolescentes, uma vez que os dados disponíveis são insuficientes.**

**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.**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Efeitos gastrointestinais**

Codaten<sup>®</sup> contém uma formulação de liberação rápida de diclofenaco como uma parte da terapia combinada. O aumento da intolerância gastrointestinal pode ser visto com esta forma de dosagem, especialmente em combinação com codeína, portanto o acompanhamento médico cuidadoso é necessário. A dosagem não deve ser prolongada além da duração máxima de 2 semanas.

Hemorragia gastrointestinal, ulceração ou perfuração, que podem ser fatais, têm sido relatadas com todos os AINEs, incluindo diclofenaco, e podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento, com ou sem sintomas de aviso ou história prévia de eventos gastrointestinais graves. Eles geralmente têm consequências mais graves nos idosos. Se a hemorragia gastrointestinal ou ulceração ocorrer em pacientes tratados com diclofenaco, o medicamento deve ser retirado.

Assim como todos os AINEs, incluindo o diclofenaco, supervisão médica cuidadosa é indispensável e deve ser dada atenção especial ao prescrever diclofenaco para pacientes com sintomas indicativos de doenças gastrointestinais (GI) ou com histórico sugestivo de ulceração gástrica ou intestinal, hemorragia ou perfuração (vide “Reações adversas”). O

risco de hemorragia gastrointestinal é maior com doses crescentes de AINE e em pacientes com história de úlcera, especialmente se associada à hemorragia ou perfuração e nos idosos.

Para reduzir o risco de toxicidade gastrointestinal em pacientes com histórico de úlcera, especialmente se associado à hemorragia ou perfuração, e nos idosos, o tratamento deve ser iniciado e mantido com a menor dose efetiva.

A terapia combinada com agentes protetores (por exemplo, os inibidores da bomba de prótons ou misoprostol) deve ser considerada para estes pacientes, e também para pacientes que requerem o uso concomitante com medicamentos que contêm baixas doses de ácido acetilsalicílico (AAS) ou outros medicamentos susceptíveis a aumentar o risco gastrointestinal.

Pacientes com histórico de toxicidade gastrointestinal, particularmente os idosos, devem relatar quaisquer sintomas abdominais anormais (especialmente hemorragia gastrointestinal). Recomenda-se atenção em pacientes recebendo medicação concomitante que possam aumentar o risco de ulceração ou hemorragia, tais como corticosteroides sistêmicos, anticoagulantes, agentes antiplaquetários ou inibidores seletivos da recaptação da serotonina (vide “Interações medicamentosas”).

Supervisão médica cuidadosa e atenção também devem ser dadas a pacientes com colite ulcerativa ou doença de Crohn, pois seu estado pode ser exacerbado (vide “Reações adversas”).

Cuidados devem ser tomados no tratamento de pacientes após a colecistectomia. Como resultado da contração do esfíncter de Oddi, sintomas semelhantes aos de um infarto cardíaco ou aumento dos sintomas de uma pancreatite existente podem ocorrer.

### **Efeitos cardiovasculares**

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

O tratamento com Codaten<sup>®</sup> geralmente não é recomendado em pacientes com doença cardiovascular estabelecida (insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquêmica estabelecida, doença arterial periférica) ou hipertensão não controlada. Se necessário, pacientes com doença cardiovascular estabelecida, hipertensão não controlada ou fatores de risco significantes para doença cardiovascular (por exemplo, hipertensão, hiperlipidímia, diabetes mellitus e fumantes) devem ser tratados com Codaten<sup>®</sup> somente após cuidadosa avaliação.

Como o risco cardiovascular com diclofenaco pode aumentar com a dose e duração da exposição, a menor dose eficaz deve ser utilizada durante o período mais curto possível. Os pacientes devem ser instruídos a procurar um médico se os sintomas persistirem ou não melhorarem com a duração recomendada do tratamento.

Os pacientes devem permanecer alerta aos sinais e sintomas de eventos aterotrombóticos graves (por exemplo, dor no peito, falta de ar, fraqueza, fala emplastada), que podem ocorrer sem sinal prévio. Os pacientes devem ser instruídos a procurar imediatamente um médico em caso de tais eventos.

### **Efeitos hematológicos**

Durante o tratamento prolongado com diclofenaco, assim como com outros AINEs, o acompanhamento do hemograma é recomendado.

Como outros AINEs, o diclofenaco pode temporariamente inibir a agregação plaquetária. Os pacientes com deficiência de hemostasia devem ser cuidadosamente monitorados.

### **Efeitos respiratórios (asma pré-existente)**

Nos pacientes com asma, rinite alérgica sazonal, inchaço da mucosa nasal (pólipos nasais), doença pulmonar obstrutiva crônica ou infecções crônicas do trato respiratório (especialmente se associado a sintomas como rinite alérgica), reações aos AINEs como exacerbações de asma (chamado intolerância a analgésicos / asma-analgésicos), edema de Quincke ou urticária são mais frequentes do que em outros pacientes. Portanto, são recomendadas precauções especiais em tais pacientes (prontidão para emergência). Isto se aplica também a pacientes que são alérgicos a outras substâncias, por exemplo, com reações na pele, prurido ou urticária.

### **Efeitos hepatobiliares**

Supervisão médica cuidadosa é necessária quando se prescreve diclofenaco a pacientes com insuficiência da função hepática, pois seu estado pode ser agravado.

Assim como outros AINEs, incluindo diclofenaco, os valores de uma ou mais enzimas hepáticas podem aumentar.

Durante o tratamento prolongado com diclofenaco, é indicado acompanhamento regular da função hepática como medida de precaução. Se os testes de função hepática anormal persistirem ou piorarem, se sinais ou sintomas clínicos compatíveis com doença hepática se desenvolverem, ou se outras manifestações ocorrerem (p. ex.: eosinofilia, rash), o diclofenaco deve ser interrompido. Hepatite pode ocorrer com o uso do diclofenaco sem sintomas prodrômicos.

Recomenda-se cuidado ao utilizar o diclofenaco em pacientes com porfiria hepática, uma vez que pode desencadear uma crise.



**Reações cutâneas**

Reações cutâneas graves, algumas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, foram relatadas muito raramente em associação com o uso de AINEs, incluindo o diclofenaco (vide “Reações adversas”). Os pacientes parecem estar sob maior risco destas reações no início da terapia, pois o início da reação ocorre, na maioria dos casos, no primeiro mês de tratamento. O diclofenaco deve ser descontinuado ao primeiro sinal 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 o diclofenaco, sem exposição prévia ao medicamento.

**Efeitos renais**

Como a retenção de líquidos e edema foram relatados em associação com a terapia com AINEs, incluindo o diclofenaco, cuidado especial é necessário para os pacientes com função cardíaca ou renal comprometidas, histórico de hipertensão, idosos, pacientes recebendo tratamento concomitante com diuréticos ou medicamentos que possam impactar significativamente a função renal, assim como nos pacientes com depleção substancial do volume extracelular por qualquer causa, por exemplo, antes ou depois de cirurgia de grande porte (vide “Contraindicações”). A monitoração da função renal é recomendada como medida de precaução ao utilizar o diclofenaco em tais casos. A descontinuação do tratamento é normalmente seguida pela recuperação ao estado pré-tratamento.

**Populações especiais**

Codaten<sup>®</sup> deve ser administrado somente sob cuidadosa avaliação quanto à relação risco-benefício:

- em pacientes com dependência de opiáceos;
- em casos de inconsciência;
- em situações com aumento da pressão intracraniana;
- em pacientes que fazem uso de inibidores da MAO.

**- Pacientes idosos (≥ 65 anos de idade)**

Recomenda-se atenção na população geriátrica por razões médicas básicas. Em particular, é recomendado que a dose mínima efetiva seja utilizada em pacientes idosos frágeis ou com um baixo peso corpóreo.

**- CYP2D6**

A codeína é metabolizada pela enzima do fígado CYP2D6 em morfina, seu metabólito ativo. Se o paciente é um metabolizador rápido ou ultrarrápido, há um risco aumentado de desenvolver reações adversas de toxicidade a opioide, mesmo nas doses prescritas recomendadas. Estes pacientes convertem a codeína em morfina rapidamente, resultando em níveis séricos de morfina maior do que o esperado. A prevalência de metabolizadores ultrarrápidos varia consideravelmente por grupo étnico (vide “Características farmacológicas”). A utilização de Codaten<sup>®</sup> é contraindicada em pacientes conhecidos por serem metabolizadores ultrarrápidos (vide “Contraindicações”).

Sintomas gerais de toxicidade a opioide incluem confusão, sonolência, respiração superficial, pupilas pequenas, náusea, vômitos, constipação e falta de apetite. Em casos graves podem incluir sintomas de depressão circulatória e respiratória que podem colocar em risco a vida e muito raramente ser fatal.

Portanto, no início do tratamento, a reação individual do paciente à medicação deve ser monitorada, para reconhecer rapidamente qualquer superdose (vide “Superdose”). Este é particularmente o caso em pacientes idosos, em pacientes com função renal reduzida e aqueles com distúrbios da função respiratória (risco de edema pulmonar).

**Interação com outros AINEs**

O uso concomitante de diclofenaco com outros AINEs sistêmicos, incluindo inibidores seletivos da cicloxigenase-2 deve ser evitado devido aos efeitos adversos (vide “Interações medicamentosas”).

**Dependência**

Assim como todos os medicamentos com codeína, com o uso prolongado de Codaten<sup>®</sup> existe o risco de dependência. Existe também tolerância cruzada a outros opioides.

Havendo dependência de opiáceo anterior (mesmo nos pacientes em remissão), deve-se contar com recaídas rápidas. Para dependentes de heroína, a codeína é considerada como substância substituta. Dependentes de álcool e sedativos também tendem ao abuso e dependência da codeína.

**Mascarando sinais de infecções**

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

**Dirigir veículos e/ou operar máquinas**

Este medicamento pode ocasionalmente causar efeitos nervosos centrais, tais como cansaço, sonolência, tontura e, raramente, também distúrbios visuais. Portanto, em casos individuais, a capacidade de dirigir e/ou operar máquinas pode ser afetada. Isso é válido para um maior grau em combinação com álcool.

**Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.**

**Gravidez e Lactação****- Mulheres em idade fértil**

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

**- Gravidez**

Codaten® é contraindicado durante a gravidez (vide “Contraindicações”).

A codeína é contraindicada durante a gravidez, uma vez que aumenta significativamente a taxa de malformações, se utilizada no primeiro trimestre da gravidez (deformidades do aparelho respiratório, ligeiro aumento na fissura de lábio e palato). No terceiro trimestre, a terapia com codeína pode levar a sintomas de abstinência no recém-nascido (se a terapia é interrompida antes do nascimento, também no feto).

A codeína também é contraindicada antes do parto ou em caso de risco de parto prematuro, uma vez que atravessa a barreira placentária e pode levar à depressão respiratória no recém-nascido (recém-nascidos são particularmente sensíveis aos opioides).

Não há dados suficientes sobre o uso do diclofenaco em mulheres grávidas. Portanto, o diclofenaco não deve ser utilizado durante os primeiros dois trimestres de gravidez, a menos que o benefício esperado para a mãe ultrapasse os riscos para o feto. Assim como com outros AINEs, o uso do diclofenaco durante o terceiro trimestre da gravidez é contraindicado devido à possibilidade de inércia uterina e/ou fechamento prematuro do canal arterial (vide “Contraindicações” e “Dados de segurança pré-clínicos”).

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.**

**- Lactação**

Uma vez que Codaten® contém codeína, não deve ser utilizado durante a lactação (vide “Contraindicações”).

Em doses terapêuticas usuais, a codeína e seu metabólito ativo podem estar presentes no leite materno em níveis muito baixos e é considerado improvável a ocorrência de reações adversas à criança. Entretanto, se a paciente é uma metabolizadora ultrarrápida da CYP2D6, níveis maiores do metabólito ativo morfina, podem estar presentes no leite materno e podem resultar em sintomas de toxicidade opioide na criança, que podem ser fatal.

**- Fertilidade**

Como com outros AINEs, o uso do diclofenaco sódico pode comprometer a fertilidade feminina e não é recomendado em mulheres que pretendam engravidar. Em mulheres que têm dificuldade em engravidar ou que estão sob investigação de infertilidade, a retirada de diclofenaco deve ser considerada.

**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

As seguintes interações incluem as observadas com Codaten® e/ou outras formas farmacêuticas de diclofenaco.

**diclofenaco****Interações observadas a serem consideradas**

**- Inibidores potentes do CYP2C9:** recomenda-se cautela na coprescrição de diclofenaco com inibidores potentes do CYP2C9 (tais como voriconazol), uma vez que pode resultar em aumento significativo do pico de concentração plasmática e exposição ao diclofenaco, devido à inibição do metabolismo do diclofenaco;

**- Lítio:** o uso concomitante de diclofenaco pode aumentar a concentração plasmática de lítio. É recomendado monitorar o nível sérico de lítio;

**- Digoxina:** o uso concomitante de diclofenaco pode aumentar a concentração plasmática de digoxina. É recomendado monitorar o nível sérico de digoxina;

**- Diuréticos e agentes anti-hipertensivos:** assim como outros AINEs, o uso concomitante de diclofenaco com diuréticos ou agentes anti-hipertensivos (p. ex.: betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina - ECA) podem causar uma diminuição do efeito anti-hipertensivo. Portanto, a combinação deve ser administrada com atenção e os pacientes, especialmente os idosos, devem ter a pressão sanguínea monitorada periodicamente. Os pacientes devem ser hidratados adequadamente e deve-se considerar monitorar a função renal após o início da terapia

concomitante e periodicamente, principalmente para diuréticos e inibidores da ECA, devido ao risco aumentado de nefrotoxicidade (vide “Advertências e precauções”);

- **Ciclosporina:** o diclofenaco, assim como outros AINEs, pode aumentar a nefrotoxicidade da ciclosporina devido ao seu efeito sobre as prostaglandinas renais. Portanto, deve ser administrado em doses menores do que aquelas usadas em pacientes que não recebem ciclosporina;

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

- **Antibacterianos quinolônicos:** têm sido relatados casos isolados de convulsões que possivelmente são decorrentes do uso concomitante de quinolonas e anti-inflamatórios não-esteroidais.

#### **Interações previstas a serem consideradas**

- **Outros AINEs e corticosteroides:** a administração concomitante de diclofenaco com outros anti-inflamatórios não-esteroides ou com corticosteroides pode aumentar a frequência de efeitos colaterais no trato gastrointestinal (vide “Advertências e precauções”);

- **Anticoagulantes e agentes antiplaquetários:** recomenda-se atenção uma vez que a administração concomitante pode aumentar o risco de hemorragia (vide “Advertências e precauções”). Embora as pesquisas clínicas não apresentem indícios que diclofenaco influencie o efeito de anticoagulantes, existem relatos isolados de aumento do risco de hemorragias com o uso concomitante de diclofenaco e anticoagulantes. Portanto, recomenda-se a monitoração cuidadosa destes pacientes;

- **Inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS):** a administração concomitante de anti-inflamatórios não-esteroidais, incluindo diclofenaco, com ISRS pode aumentar o risco de hemorragia gastrointestinal (vide “Advertências e precauções”);

- **Antidiabéticos:** estudos clínicos mostraram que o diclofenaco pode ser administrado juntamente com agentes antidiabéticos orais sem influenciar seu efeito clínico. Entretanto, foram relatados casos isolados de efeitos hipoglicêmicos e hiperglicêmicos necessitando alterações na dosagem dos agentes antidiabéticos durante o tratamento com diclofenaco. Portanto, recomenda-se um controle da glicemia como medida preventiva na terapia concomitante;

- **Fenitoína:** quando se utiliza fenitoína concomitantemente com o diclofenaco, recomenda-se o acompanhamento das concentrações plasmáticas de fenitoína, devido ao aumento esperado da exposição à fenitoína;

- **Metotrexato:** deve-se ter cautela quando for administrada medicação anti-inflamatória não-esteróide, incluindo diclofenaco em menos de 24 horas antes ou após o tratamento com metotrexato, uma vez que a concentração sérica desse fármaco pode se elevar, aumentando assim a sua toxicidade.

#### **codeína**

##### **Interações previstas cujo uso concomitante não é recomendado**

- **Depressores do SNC:** o uso concomitante de codeína e outros fármacos depressores centrais pode levar a uma potencialização dos efeitos sedativos e depressores respiratórios. A codeína reduz juntamente com o álcool a capacidade psicomotora mais intensamente do que os componentes isolados;

- **Analgésicos agonistas/antagonistas opioides mistos:** é possível que ocorra diminuição da eficácia de Codaten<sup>®</sup> no uso concomitante com agonistas/antagonistas opioides parciais, como por exemplo, buprenorfina ou pentazocina;

- **Antidepressivos (inibidores da monoamino oxidase):** a administração concomitante com inibidores da MAO, como por exemplo, tranilcipromina, pode levar ao aumento dos efeitos do sistema nervoso central e outros efeitos indesejáveis de uma forma imprevisível. Codaten<sup>®</sup> deve, portanto, ser utilizado duas semanas após o final de qualquer terapia com inibidores da MAO.

Com antidepressivos tricíclicos (imipramina e amitriptilina) e opipramol, a depressão respiratória causada pela codeína pode ser aumentada.

#### **Interações previstas a serem consideradas**

- **Enzimas metabólicas:** pacientes utilizando inibidores das enzimas CYP2D6 e CYP3A4 podem apresentar uma resposta alterada à codeína. Fármacos que são inibidores fortes da O-desmetilação da codeína (CYP2D6), como quinidina, podem diminuir a concentração plasmática dos metabólitos da codeína, morfina e morfina-6-glicuronídeo (vide “Farmacocinética”).

Indutores enzimáticos, como fenobarbital, rifampicina podem induzir as enzimas metabólicas e assim, reduzir os níveis plasmáticos de codeína. O uso concomitante de medicamentos que induzam preferencialmente a N-desmetilação da codeína (CYP3A4) pode aumentar a concentração plasmática do metabólito inativo norcodeína;

- **Cimetidina:** A cimetidina e outros medicamentos que influenciam o metabolismo hepático podem aumentar os efeitos de Codaten<sup>®</sup>. No tratamento com morfina, observou-se inibição da repartição e subsequente aumento da concentração plasmática de morfina. Tal interação não pode ser excluída com codeína;

- **Interações com exames laboratoriais:** A codeína pode causar elevação na amilase e lipase plasmática devido ao potencial em produzir espasmos do esfíncter de Oddi. A determinação dos níveis dessas enzimas pode não ser confiável por algum tempo após a administração de um agonista opioide.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Este medicamento deve ser conservado à temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

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

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

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

Codaten® é um comprimido revestido vermelho claro, redondo e ligeiramente biconvexo.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **Método de administração**

Os comprimidos devem ser administrados inteiros, com líquido, de preferência antes das refeições.

A administração do medicamento após as refeições pode levar a uma absorção retardada das substâncias ativas na corrente sanguínea.

### **Posologia**

A dose de Codaten® depende da gravidade da doença. As doses individuais devem ser tomadas com pelo menos 6 horas de intervalo.

Codaten® destina-se ao tratamento de curto prazo (máximo de 2 semanas). O médico prescritor irá decidir sobre a duração do tratamento.

Como recomendação geral, a dose deve ser ajustada individualmente. As reações adversas podem ser minimizadas utilizando a menor dose efetiva na menor duração necessária para controlar os sintomas (vide “Advertências e precauções”). Os pacientes devem ser instruídos a procurarem um médico se o alívio efetivo da dor não for atingido depois de três dias de tratamento.

### **População geral**

#### **- Adultos**

A dose recomendada é de 1 a 3 comprimidos revestidos por dia (correspondendo a dose diária de 50 a 150 mg de diclofenaco sódico e fosfato de codeína, respectivamente).

A dose máxima diária é 3 comprimidos revestidos de Codaten®, correspondendo a 150 mg de diclofenaco e fosfato de codeína.

### **Populações especiais**

#### **- Pacientes pediátricos**

Codaten® é contraindicado para crianças e adolescentes (vide “Contraindicações”).

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

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

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

O tratamento com Codaten® geralmente não é recomendado a pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou hipertensão não controlada. Se necessário, os pacientes com doença cardiovascular estabelecida, hipertensão não controlada ou fatores de risco para doenças cardiovasculares, devem ser tratados com Codaten® somente após cuidadosa avaliação (vide “Advertências e precauções”).

#### **- Insuficiência renal**

Codaten® é contraindicado em pacientes com falência renal (vide “Contraindicações”). Nenhum estudo específico foi realizado em pacientes com insuficiência renal, portanto, nenhuma recomendação específica no ajuste da dose pode ser feita. Recomenda-se cautela quando Codaten® é administrado a pacientes com insuficiência renal leve a moderada (vide “Advertências e precauções”).

#### **- Insuficiência hepática**

Codaten® é contraindicado em pacientes com falência hepática (vide “Contraindicações”). Nenhum estudo específico foi realizado em pacientes com insuficiência hepática, portanto, nenhuma recomendação específica no ajuste da dose pode ser feita. Recomenda-se cautela quando Codaten® 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 partir de estudos clínicos e/ou relatos espontâneos ou relatos da literatura estão listadas de acordo com o sistema de classe de órgãos do MedDRA. Dentro de cada classe de órgão, as reações adversas estão listadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa baseia-se na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum (> 1/10); comum (≥ 1/100 a < 1/10); incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100); rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muito rara (< 1/10.000).

Os seguintes efeitos indesejáveis incluem aqueles relatados com diclofenaco e/ou codeína:

**Tabela 1 – Reações Adversas**

<b>Distúrbios no sangue e sistema linfático</b>	
<b>Muito raro:</b>	Trombocitopenia, leucopenia, anemia (incluindo hemolítica e anemia aplástica), agranulocitose.
<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>	
<b>Raro:</b>	Hipersensibilidade, reação anafilática e anafilatoide (incluindo hipotensão e choque).
<b>Muito raro:</b>	Angioedema (incluindo edema de face).
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>	
<b>Muito raro:</b>	Desorientação, depressão, insônia, pesadelos, irritabilidade, distúrbio psicótico.
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	
<b>Comum:</b>	Cefaleia, tontura, fadiga.
<b>Raro:</b>	Sonolência.
<b>Muito raro:</b>	Parestesia, diminuição de memória, convulsão, ansiedade, tremor, meningite asséptica, disgeusia, acidente cerebrovascular.
<b>Distúrbios oculares</b>	
<b>Muito raro:</b>	Comprometimento visual, visão embaçada, diplopia.
<b>Distúrbios do ouvido e labirinto</b>	
<b>Comum:</b>	Vertigem.
<b>Muito raro:</b>	Zumbido, diminuição da audição.
<b>Distúrbios cardíacos</b>	
<b>Incomum*:</b>	Infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, palpitações, dor no peito.
<b>Distúrbios vasculares</b>	
<b>Muito raro:</b>	Hipertensão, vasculite.
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</b>	
<b>Raro:</b>	Asma (incluindo dispneia).
<b>Muito raro:</b>	Pneumonite.
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>	
<b>Comum:</b>	Náusea, vômito, diarreia, dispepsia, dor abdominal, flatulência, diminuição do apetite, constipação.
<b>Raro:</b>	Gastrite, hemorragia gastrointestinal, hematêmese, diarreia hemorrágica, melena, úlcera gastrointestinal (com ou sem sangramento ou perfuração), boca seca.
<b>Muito raro:</b>	Colite (incluindo colite hemorrágica e exacerbação de colite ulcerativa ou doença de Crohn), estomatite, glossite, distúrbios esofágicos, doença intestinal diafragmática, pancreatite.
<b>Distúrbios hepatobiliares</b>	
<b>Comum:</b>	Aumento de transaminase.
<b>Raro:</b>	Hepatite, icterícia, distúrbio hepático.
<b>Muito raro:</b>	Hepatite fulminante, necrose hepática, insuficiência hepática.
<b>Distúrbios da pele e tecido subcutâneo</b>	
<b>Comum:</b>	Rash.

<b>Raro:</b>	Urticária.
<b>Muito raro:</b>	Dermatite bolhosa, eczema, eritema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), dermatite esfoliativa, alopecia, reação de fotossensibilidade, púrpura, púrpura Henocho-Schonlein, prurido.
<b>Distúrbios renais e urinários</b>	
<b>Muito raro:</b>	Insuficiência renal aguda, hematúria, proteinúria, síndrome nefrótica, nefrite tubulointersticial, necrose papilar renal.
<b>Distúrbios gerais e condições do local de administração</b>	
<b>Raro:</b>	Edema. A codeína pode aumentar o tônus da musculatura lisa, especialmente em doses individuais acima de 60 mg.
<b>Muito raro:</b>	Ganho de peso.

\*A frequência reflete dados de tratamento a longo prazo com diclofenaco em dose alta (150 mg/dia)

### Descrição das reações adversas selecionadas

#### Eventos aterotrombóticos

Dados de metá-análise e farmacoepidemiológicos apontam para um pequeno aumento no risco de eventos aterotrombóticos (por exemplo, infarto do miocárdio) associado ao uso do diclofenaco, particularmente em dose alta (150 mg por dia) e tratamento a longo prazo (vide “Advertências e precauções”).

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

## 10. SUPERDOSE

### Sintomas

- **diclofenaco:** não existe quadro clínico típico resultante da superdose de diclofenaco. A superdose pode causar sintomas como vômito, hemorragia gastrointestinal, diarreia, tontura, zumbido ou convulsões. No caso de intoxicação significativa, insuficiência renal aguda e dano ao fígado são possíveis.

- **codeína:** o sinal característico de superdose é a extrema depressão respiratória. Os sintomas são amplamente similares à intoxicação por morfina, variando de muita sonolência até o estupor e coma, geralmente em combinação com miose, muitas vezes com vômitos, cefaleia, retenção urinária e fecal. Pode ocorrer cianose, hipóxia, pele gelada, perda do tônus do músculo esquelético e arreflexia, por vezes bradicardia e queda na pressão sanguínea, ocasionalmente, sobretudo em crianças, convulsões sem sintomas adicionais.

### Medidas terapêuticas

A conduta para intoxicação aguda com AINEs, incluindo diclofenaco, consiste essencialmente em medidas de suporte e tratamento sintomático, que devem ser dados para complicações como hipotensão, insuficiência renal, convulsões, distúrbio gastrointestinal e depressão respiratória.

O carvão ativo deve ser considerado após ingestão de superdose potencialmente tóxica e a descontaminação gástrica (p. ex.: vômito, lavagem gástrica) após a ingestão de superdose que ameaça potencialmente a vida.

Medidas especiais como diurese forçada, diálise ou hemoperfusão provavelmente não ajudam na eliminação dos AINEs, incluindo o diclofenaco, por sua alta taxa de ligação com proteínas e metabolismo extenso.

O efeito da codeína pode ser neutralizado com antagonistas opiáceos, como p. ex.: naloxona.

A naloxona deve ser administrada repetidamente, visto que a duração do efeito da codeína é mais prolongada do que o da naloxona. Quando a naloxona não puder ser usada, recomenda-se adotar medidas sintomáticas, especialmente posição lateral deitada, ventilação e tratamento de choque.

A naloxona é administrada em adultos, inicialmente com dose de 0,4-2 mg por via intravenosa. Caso não se encontre disponível, pode ser administrado Levallofan (em casos graves, em adultos, com dose de 2 mg por via intravenosa).

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

Dizeres legais

MS – 1.0068.0898

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

### Registrado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90

São Paulo - SP  
CNPJ: 56.994.502/0001-30  
Indústria Brasileira

**Fabricado por:**

Anovis Industrial Farmacêutica Ltda., Taboão da Serra, SP

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA  
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**



CDS 11.11.13  
2013-PSB/GLC-0638-s  
VPS3

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 22/12/2014.**

### Histórico de Alteração da Bula do Profissional

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 de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/12/2013	1042649/13-3	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	NA	VPS1	- 50 MG + 50 MG COM REV CT 2 BL AL PLAS INC x 10 - 50 MG + 50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC x 10
08/04/2014	0264616141	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Dizeres Legais	VPS2	- 50 MG + 50 MG COM REV CT 2 BL AL PLAS INC x 10 - 50 MG + 50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC x 10
12/01/2015		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/11/2014	1038617143	Alteração Local Fab. Medicamento Lib. Convencional c/ prazo análise.	22/12/2014	- Dizeres Legais	VPS3	- 50 MG + 50 MG COM REV CT 2 BL AL PLAS INC x 10 - 50 MG + 50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC x 10