

Flotac®
(diclofenaco colestiramina)

Novartis Biociências SA
Cápsulas gelatinosas duras
70 mg

FLOTAC®

diclofenaco colestiramina

APRESENTAÇÕES

Flotac® 70 mg - embalagens contendo 4, 10, 14 ou 20 cápsulas gelatinosas duras.

VIA ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula de Flotac® contém 140 mg do complexo diclofenaco-colestiramina, equivalente a 70 mg de diclofenaco. Excipientes: zerolite 236 SRC 48, carvão vegetal ativado e estearato de magnésio.

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

Este medicamento está indicado no tratamento de:

- artrite aguda (incluindo crises agudas de gota);
- artrite crônica, em especial artrite reumatoide (poliartrite crônica);
- espondilite anquilosante (Morbus Bechterew) e nas outras afecções reumato-inflamatórias da coluna vertebral;
- irritação presente nas doenças degenerativas articulares e na coluna vertebral (artrite ativa e espondilartroses), síndrome cervical, lombalgias, isquialgias;
- reumatismo inflamatório de tecidos moles;
- inflamações e inchaços dolorosos pós-traumáticos ou pós-operatórios;
- dismenorreia (menstruação dolorosa) sem causas orgânicas;
- dor na anexite aguda ou subaguda (em geral um tratamento com antibiótico é indicado como terapia de base);
- dores devido a tumores, especialmente em casos de acometimento esquelético ou edema peritumoral de origem inflamatória.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Flotac® é um produto bem estabelecido.

O diclofenaco sódico é efetivo na supressão dos sinais de inflamação pós-operatória. O diclofenaco tem efeito positivo especialmente na dor relativa à inflamação tecidual. Dores decorrentes de tumores são amenizadas ou suprimidas pela administração de diclofenaco. Doses de 50 mg a cada 8 horas foram efetivas no controle da dor de pacientes com câncer não-terminal.

Três doses diárias de diclofenaco, 50 mg, aliviaram as dores de diversos tipos de danos teciduais quando comparadas ao placebo em um estudo multicêntrico, duplo-cego com 229 pacientes.

Dores na coluna vertebral têm sua intensidade diminuída quando tratadas com diclofenaco, como demonstrou um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego entre 227 pacientes.

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

No tratamento de osteoartrite, segundo revisão da literatura internacional (n=15000), observa-se eficácia na utilização de diclofenaco.

Na espondilite anquilosante observa-se eficácia do tratamento agudo e crônico com diclofenaco para o alívio dos sintomas, sendo ele o agente mais bem tolerado pelos pacientes.

Condições ginecológicas dolorosas, principalmente dismenorreia, são aliviadas pela administração de diclofenaco entre 75 e 150 mg diários.

No tratamento de crises de gota entre 57 pacientes observou-se alívio da dor após 48 horas de tratamento com diclofenaco.

A administração de 75 mg de diclofenaco via oral foi efetiva no tratamento de 91% dos pacientes com cólica renal aguda após uma hora, em um estudo randomizado prospectivo. O alívio foi observado até 3 horas após a administração.

Referências Bibliográficas

1. Kantor TG: Use of diclofenac in analgesia. Am J Med 1986; 80(suppl 4B):64-69.
2. Mayer M & Weiss P: A double-blind trial of the anti-inflammatory and analgesic action of diclofenac sodium following maxillary surgery. Dtsch Zahnrarzt Z 1980; 35:559-563.
3. Casali R, Silvestri V, Pagni AM et al: Effetto analgesico del diclofenac in chirurgia toracica (Italian). Acta Anaest Ital 1985; 36:123-127.

4. Burian M, Tegeder I, Seegel M, Geisslinger G. Peripheral and central antihyperalgesic effects of diclofenac in model of human inflammatory pain. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74 (2): 113-20.
5. Ventafridda V, De Conno F, Panerai AE, Maresca V, Monza GC, Ripamonti C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as the first step in cancer pain therapy: double-blind, within-patient study comparing drugs. *J Int Med Res*, 1990, 18(1): 21-9.
6. Corli O, Cozzolino A, Scaricabarozzi L. Nimesulide and diclofenac in the control of cancer-related pain. *Drugs*, 1993, 46 (Suppl 1) : 152-5.
7. Toscani F, Piva L, Corli O, Gallucci M, Speranza R, Tamburini M, Conno F, Ventafridda V. Ketorolac versus diclofenac sodium in cancer pain, *Arzneimittelforschung*, 1994, 44(4): 550-4.
8. Bakshi R, Rotman H, Shaw M et al: Double-blind, multicenter evaluation of the efficacy and tolerability of diclofenac dispersible in the treatment of acute soft-tissue injuries. *Clin Ther* 1995; 17:30-37.
9. Schattenkirchner M & Milachowski KA. A double-blind, multicentre, randomised clinical trial compare the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol*, 2003. 22(2): 127-35.
10. Abrams GJ, Solomon L & Meyers OL: A long-term study of diclophenac sodium in the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *S Afr Med J* 1978; 53:442.
11. Weisman MH: Double-blind randomized trial of diclofenac sodium versus placebo in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 1986; 8:427-438.
12. Altman R: International experiences with diclofenac in osteoarthritis. *Am J Med* 1986; 80(suppl 4B):48-52.
13. Ward JR: Efficacy of diclofenac in osteoarthritis: experience in the United States. *Am J Med* 1986; 80(suppl 4B):53-57.
14. Manz G & Franke M: Diclofenac-Na bei ankylosierender spondylitis. *Fortschr Med* 1977, 95:1706
15. Nahir AM & Scharf Y: A comparative study of diclofenac and sulindac in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Rehabil* 1980; 19:193-198.
16. Khan MA: Diclofenac in the treatment of ankylosing spondylitis: review of worldwide clinical experience and report of a double-blind comparison with indomethacin. *Semin Arthritis Rheum* 1985; 15(suppl 1):80-84.
17. Calabro JJ: Efficacy of diclofenac in ankylosing spondylitis. *Am J Med* 1986; 80(suppl 4B):58-63.
18. McKenna F: Efficacy of diclofenac/misoprostol vs diclofenac in the treatment of ankylosing spondylitis. *Drugs* 1993; 45(suppl):24-30.
19. Rihluoma R, Wuolijoki E & Pulkinen MO: Treatment of primary dysmenorrhea with diclofenac sodium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1981; 12:189-194.
20. Ingemanson CA, Carrington B & Silkstrom B: Diclofenac in the treatment of primary dysmenorrhea. *Curr Ther Res* 1981; 30:632-639.
21. Gillberg LE, Harsten AS & Stahl LB: Preoperative diclofenac sodium reduces post-laparoscopy pain. *Can J Anaesth* 1993; 40:406-408.
22. Holman RM & Celinska E: Voltarol in the treatment of acute gout - a double-blind trial in general practice, in Chiswell RJ & Birdwood GFB (eds): Current Themes in Rheumatology. Condensed Report of a Geigy Symposium, Albufeira, Portugal. Cambridge Medical Publications, 1981; pp 14-15.
23. Indudhara R, Vaidyanathan S & Sankaranerayanan A: Oral diclofenac sodium in the treatment of acute renal colic: a prospective randomized study. *Clin Trials J* 1990; 27:295-300.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: produtos anti-inflamatórios e antirreumáticos, não-esteroides, derivados do ácido acético e substâncias relacionadas (AINEs) (código ATC: M01AB05).

Mecanismo de ação

O diclofenaco, substância ativa do Flotac®, é um composto não-esteroide 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 in vitro não suprime a biossíntese de proteoglicanos na cartilagem, em concentrações equivalentes às concentrações atingidas no homem. A colestiramina (resinato) é uma base de troca iônica, na qual o diclofenaco está ligado como ânion. A porção resinato do Flotac® não é absorvida no trato gastrintestinal e é eliminada através das fezes. A dose de resinato por cápsula de Flotac® é aproximadamente 100 a 200 vezes mais baixa que a dose recomendada para a terapia de várias formas de lipodistrofia.

Farmacodinâmica

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

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

Adicionalmente, na dismenorreia primária, a substância ativa é capaz de aliviar a dor e reduzir a extensão do sangramento.

Farmacocinética

Absorção

A formulação característica de Flotac® resulta em um início rápido bem como uma liberação de longa duração do diclofenaco do complexo diclofenaco-colestiramina (resinato).

Vinte minutos após a administração de uma cápsula única de Flotac® já se pode detectar concentrações plasmáticas de diclofenaco (média 0,3 mcg/mL [0,96 mcmol/L]). A concentração plasmática máxima (C_{max}) de $0,7 \pm 0,22$ mcg/mL (2,2 \pm 0,7 mcmol/L) é alcançada em cerca de 1,25 horas (DP 0,33 a 2 horas) e cerca de 1/3 das concentrações alcançadas após administração de Voltaren® comprimidos revestidos.

Os níveis plasmáticos podem ser detectados até 12 horas após a administração de Flotac®.

Em comparação às doses equivalentes de Voltaren® comprimidos revestidos, Flotac® apresenta uma absorção mais rápida da substância ativa, pico da concentração plasmática menor, níveis plasmáticos mensuráveis por tempo mais longo, assim como menores diferenças interindividuais do pico da concentração plasmática e área sob a curva de concentração.

A comparação das concentrações plasmáticas após administração i.v. e oral do diclofenaco com marcação radioativa demonstrou que após a administração oral a dose total da substância é disponível sistemicamente. Desse total, aproximadamente 54% consistem na substância ativa inalterada e o restante em metabólitos parcialmente ativos (metabolismo de primeira passagem) (vide “Farmacodinâmica”).

Em comparação com o Voltaren® comprimidos revestidos 50 mg, a biodisponibilidade do diclofenaco a partir do Flotac® atinge um valor médio de $78 \pm 18\%$ (DP: 62 a 117%).

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

Vinte minutos após a administração de uma cápsula de Flotac® já se pode detectar concentrações do fármaco no sangue. A concentração máxima é alcançada em cerca de 1,25 horas.

Distribuição

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

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

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

Biotransformação/metabolismo

A biotransformação do diclofenaco é rápida e quase completa. Os metabólitos são conhecidos.

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

Eliminação

O clearance (depuração) sistêmico total do diclofenaco do plasma é de 263 ± 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. O metabólito 3'-hidroxi-4'-metoxi-diclofenaco, tem meia-vida plasmática mais longa. Entretanto, esse metabólito é virtualmente inativo.

Cerca de 60% da dose absorvida é excretada na urina como um conjugado glicuronídeo da molécula inalterada e como metabólitos, a maior parte das quais são convertidas em conjugados glicuronídeos.

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 C_{max} e a área sob a curva de concentração (AUC) são linearmente relacionadas à dose administrada.

Populações especiais

Não foram observadas diferenças idade-dependente relevantes na absorção, metabolismo ou excreção do fármaco. Estudos realizados em pacientes com insuficiência renal demonstraram que é improvável o acúmulo da substância ativa inalterada a partir da administração de uma dose única i.v. Entretanto, baseado nos resultados destes estudos, níveis plasmáticos elevados de hidroxi metabólitos após doses múltiplas podem ser encontrados em pacientes com insuficiência renal grave, porém, de acordo com os conhecimentos adquiridos até o momento, não há relevância clínica. Em pacientes com hepatite crônica ou cirrose não descompensada, a cinética e metabolismo do diclofenaco são os mesmos apresentados pelos 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 revelaram 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 tenha potencial teratogênico em camundongos, ratos ou coelhos.

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

- 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 (AINEs), Flotac® também é contraindicado em pacientes nos quais crises de asma, urticária ou rinite aguda são precipitadas pelo ácido acetilsalicílico ou por outros AINEs (vide “Advertências e precauções” e “Reações adversas”).

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

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Efeitos gastrintestinais

Sangramento, ulcerações ou perfuração gastrintestinal, que podem ser fatais, foram relatados com todos os AINEs, incluindo diclofenaco, podendo ocorrer a qualquer momento durante o tratamento com ou sem sintomas de advertência ou história prévia de eventos gastrintestinais sérios. Estes, em geral, apresentam consequências mais sérias em pacientes idosos. Se sangramento ou ulceração gastrintestinal ocorrer em pacientes recebendo Flotac®, o medicamento deve ser descontinuado.

Assim como com outros AINEs, incluindo diclofenaco, acompanhamento médico rigoroso é indispensável e particular cautela deve ser exercida quando Flotac® é prescrito a pacientes com sintomas indicativos de distúrbios gastrintestinais ou histórico sugestivo de ulceração gástrica ou intestinal, sangramento ou perfuração (vide “Reações

adversas"). O risco de sangramento gastrintestinal é maior com o aumento das doses de AINEs e em pacientes com histórico de úlcera, complicando particularmente em casos de hemorragia ou perfuração, e em pacientes idosos.

Para reduzir o risco de toxicidade gastrintestinal em pacientes com histórico de úlcera, complicando particularmente em casos de hemorragia ou perfuração, e em pacientes idosos, o tratamento deve ser iniciado e mantido com a menor dose eficaz.

Para estes pacientes, uma terapia concomitante com agentes protetores (ex.: inibidores da bomba de próton) deve ser considerada, e também para pacientes que precisam usar concomitantemente medicamentos com ácido acetilsalicílico em baixa dose ou outros medicamentos que podem aumentar o risco gastrintestinal.

Pacientes com histórico de toxicidade gastrintestinal, particularmente os idosos, devem reportar quaisquer sintomas abdominais não usuais (especialmente sangramento gastrintestinal). Para pacientes tomando medicações concomitantes que podem aumentar o risco de ulceração ou sangramento, como por exemplo, corticoides sistêmicos, anticoagulantes, agentes antiplaquetários ou inibidores seletivos da recaptação de serotonina recomenda-se cuidado especial ao usar Flotac® (vide “Interações medicamentosas”).

Acompanhamento médico estreito e cautela devem ser exercidos em pacientes com colite ulcerativa ou Doença de Crohn, uma vez que sua 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 Flotac® geralmente não é recomendado a pacientes com doença cardiovascular estabelecida (insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquêmica, doença arterial periférica) ou hipertensão não controlada. Se necessário, os pacientes com doença cardiovascular estabelecida, hipertensão não controlada, ou fatores de risco para doença cardiovascular (ex.: hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus e tabagismo) devem ser tratados com Flotac® somente após cuidadosa avaliação e apenas em doses ≤ 100 mg ao dia, quando o tratamento continuar por mais de 4 semanas.

Como os riscos cardiovasculares do diclofenaco podem aumentar com a dose e duração da exposição, a menor dose diária efetiva deve ser utilizada no menor período possível. A necessidade do paciente para o alívio sintomático e a resposta à terapia deve ser reavaliada periodicamente, especialmente quando o tratamento continuar por mais de 4 semanas.

Os pacientes devem estar atentos para os sinais e sintomas de eventos aterotrombóticos sérios (ex.: dor no peito, falta de ar, fraqueza, fala arrastada), que podem ocorrer sem avisos. Os pacientes devem ser instruídos a procurar o médico imediatamente em caso de um evento como estes.

Efeitos hematológicos

Durante tratamentos prolongados com Flotac®, é aconselhável, como ocorre com outros AINEs, o monitoramento do hemograma.

Assim como outros AINEs, Flotac® pode inibir temporariamente a agregação plaquetária. Os pacientes com distúrbios hemostáticos devem ser cuidadosamente monitorados.

Efeitos respiratórios (asma pré-existente)

Em pacientes com asma, rinites alérgicas sazonais, inchaço na mucosa nasal (ex.: pólipos nasais), doenças pulmonares obstrutivas crônicas ou infecções crônicas do trato respiratório (especialmente se relacionado a sintomas alérgicos como rinites), reações devido aos AINEs como exacerbão da asma (chamada como intolerância a analgésicos/analgésicos-asma), 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 Flotac® 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 Flotac®, 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), Flotac® deve ser descontinuado. Hepatite poderá ocorrer com o uso de diclofenaco sem sintomas prodromicos.

Deve-se ter cautela ao administrar Flotac® 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 Flotac® (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. Flotac® deve ser descontinuado no primeiro aparecimento de rash cutâneo, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Assim como com outros AINEs, reações alérgicas incluindo reações anafiláticas/anafilactoides, podem também ocorrer em casos raros com diclofenaco, sem exposição prévia ao medicamento.

Efeitos renais

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

O uso concomitante de Flotac® 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

Flotac®, assim como outros AINEs, pode mascarar os sinais e sintomas de infecções 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, Flotac® não é indicado para crianças e adolescentes.

Gravidez e lactação

- Mulheres em idade fértil

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

- Gravidez

Não há dados suficientes sobre o uso de diclofenaco em mulheres grávidas. Desta forma, Flotac® não deve ser usado nos 2 primeiros trimestres de gravidez a não ser que o benefício esperado para mãe justifique o risco potencial para o feto. Assim como outros AINEs, o uso de diclofenaco é contraindicado nos três últimos meses de gestação pela possibilidade de ocorrer inércia uterina e/ou fechamento prematuro do canal arterial (vide “Contraindicações” e “Dados de segurança pré-clínicos”).

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

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

- Lactação

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

- Fertilidade

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

Habilidade de dirigir e/ou operar máquinas

É improvável que o uso de Flotac® 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 Flotac® e/ou outras formas farmacêuticas contendo diclofenaco.

Interações observadas a serem consideradas

- **inibidores potentes da CYP2C9:** recomenda-se cautela ao prescrever diclofenaco com inibidores potentes da CYP2C9 (tais como voriconazol), o que poderia resultar em um aumento significativo nas concentrações de pico plasmático e exposição ao diclofenaco, devido à inibição do metabolismo do diclofenaco.
- **lítio:** se usados concomitantemente, diclofenaco pode elevar as concentrações plasmáticas de lítio. Neste caso, recomenda-se monitoramento do nível de lítio sérico.
- **digoxina:** se usados concomitantemente, diclofenaco pode elevar as concentrações plasmáticas de digoxina. Neste caso, recomenda-se monitoramento do nível de digoxina sérica.
- **diuréticos e agentes anti-hipertensivos:** assim como outros AINEs, o uso concomitante de diclofenaco com diuréticos ou anti-hipertensivos (ex.: betabloqueadores, inibidores da ECA), pode diminuir o efeito anti-hipertensivo. Desta forma, esta combinação deve ser administrada com cautela e, pacientes, especialmente idosos, devem ter sua pressão sanguínea periodicamente monitorada. Os pacientes devem estar adequadamente hidratados e deve-se considerar o monitoramento da função renal após o início da terapia concomitante e periodicamente durante o tratamento, particularmente para diuréticos e inibidores da ECA devido ao aumento do risco de nefrotoxicidade (vide “Advertências e precauções”).
- **ciclosporina:** diclofenaco, assim como outros AINEs, pode aumentar a toxicidade nos rins, causada pela ciclosporina, devido ao seu efeito nas prostaglandinas renais. Desta forma, diclofenaco deve ser administrado em doses inferiores às usadas em pacientes que não estão em tratamento com ciclosporina.
- **medicamentos conhecidos por causar hipercalemia:** o tratamento concomitante com diuréticos poupadões 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.

Pelo fato do resinato presente no diclofenaco ser uma base de troca iônica, em geral, a inibição da absorção de outros medicamentos orais deve ser considerada.

Interações previstas a serem consideradas

- **outros AINEs e corticoides:** a administração concomitante de diclofenaco e outros AINEs sistêmicos ou corticoides pode aumentar a frequência de efeitos gastrintestinais indesejáveis (vide “Advertências e precauções”). A administração concomitante de ácido acetilsalicílico diminui a concentração plasmática de diclofenaco, sem comprometer sua eficácia clínica.
- **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 o monitoramento próximo nestes pacientes.
- **inibidores seletivos da recaptação da serotonina:** a administração concomitante com AINEs sistêmicos, incluindo diclofenaco e inibidores seletivos da recaptação da serotonina, pode aumentar o risco de sangramento gastrintestinal (vide “Advertências e precauções”).
- **antidiabéticos:** estudos clínicos demonstraram que o diclofenaco pode ser administrado juntamente com hipoglicemiantes orais sem influenciar seus efeitos clínicos. Entretanto, existem relatos isolados de efeitos hipo e hiperglicemiantes, determinando a necessidade de ajuste posológico dos agentes antidiabéticos durante o tratamento com diclofenaco. Por esta razão, o monitoramento dos níveis de glicose no sangue deve ser realizado como medida preventiva durante a terapia concomitante.

- **fenitoína:** quando se utiliza fenitoína concomitantemente com o diclofenaco, o acompanhamento das concentrações plasmáticas de fenitoína é recomendado devido a um esperado aumento na exposição à fenitoína.
- **metotrexato:** deve-se ter cautela quando AINEs, incluindo diclofenaco, são administrados menos de 24 horas antes ou após tratamento com metotrexato uma vez que pode elevar a concentração sérica do metotrexato, aumentando a sua toxicidade.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser guardado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da 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.

Cápsula com tampa branca e corpo amarelo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Como uma recomendação geral, a dose deve ser individualmente ajustada. As reações adversas podem ser minimizadas utilizando a menor dose efetiva no período de tempo mais curto necessário para controlar os sintomas (vide “Advertências e precauções”). As cápsulas devem ser engolidas inteiras com líquido, de preferência durante as refeições.

População alvo geral:

A dose recomendada de Flotac® em adultos é de 1 a no máximo 2 cápsulas por dia, dependendo da gravidade de cada caso.

Se necessário, os adultos devem tomar 1 cápsula de Flotac® duas vezes ao dia. A dose diária deve ser dividida em duas ingestões separadas.

Nos casos de menor gravidade e de tratamentos prolongados, a administração de 1 cápsula ao dia, em geral, é suficiente.

Populações especiais:

- Crianças e adolescentes

Flotac® não é adequado para crianças e adolescentes devido a sua alta dosagem e a impossibilidade de ajustar a dose individualmente.

- Pacientes geriátricos (pacientes com 65 anos ou mais)

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

- Doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco cardiovascular significativos

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

- Insuficiência renal

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

- Insuficiência hepática

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas a medicamento de estudos clínicos, relatos espontâneos e casos de literatura estão listadas por sistema MedDRA de classe de órgão. Dentro de cada sistema de classe de órgão, as reações adversas estão ordenadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas 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 ($\geq 1/100$ a <1/10); incomum ($\geq 1/1.000$ a <1/100); rara ($\geq 1/10.000$ a <1/1.000); muito rara (<1/10.000).

As seguintes reações adversas incluem aquelas relatadas com Flotac®, e/ou outras formas farmacêuticas do diclofenaco em uso por curto ou longo prazo.

- Sangue e distúrbios do sistema linfático

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

- Distúrbios do sistema imunológico

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

Muito rara: angioedema (incluindo edema facial).

- Distúrbios psiquiátricos:

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

- Distúrbios do sistema nervoso

Comum: cefaleia, tontura.

Rara: sonolência.

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

- Distúrbios oculares

Muito rara: distúrbios da visão, visão borrada, diplopia.

- Distúrbios do labirinto e do ouvido

Comum: vertigem.

Muito rara: deficiência auditiva, zumbido.

- Distúrbios cardíacos

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

- Distúrbios vasculares

Muito rara: hipertensão, vasculite.

- Distúrbios mediastinal, torácico e respiratório

Rara: asma (incluindo dispneia).

Muito rara: pneumonite.

- Distúrbios do trato gastrintestinal

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

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

Muito rara: colite (incluindo colite hemorrágica e exacerbação da colite ulcerativa ou doença de Crohn), constipação, estomatite, glossite, distúrbios esofágicos, doença intestinal diafragmática, pancreatite.

- Distúrbios hepatobiliares

Comum: elevação das transaminases.

Rara: hepatite, icterícia, distúrbios hepáticos.

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

- Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos

Comum: rash.

Rara: urticária.

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

- Distúrbios urinários e renais

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

- Distúrbios gerais e no local da administração

Rara: edema.

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

Descrição das reações adversas selecionadas

Eventos aterotrombóticos

Dados de meta-análise e farmacoepidemiológicos apontam um pequeno aumento do risco de eventos aterotrombóticos (ex.: infarto do miocárdio) associado ao uso de diclofenaco, particularmente em doses elevadas (150 mg por dia) e durante tratamento a longo prazo (vide “Advertências e precauções”).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, 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 gastrintestinal, diarreia, tontura, zumbido ou convulsões. No caso de intoxicação significante, insuficiência renal aguda e insuficiência hepática podem ocorrer.

Tratamento

O tratamento de intoxicações agudas com AINEs, incluindo diclofenaco, consiste essencialmente em medidas sintomáticas e de suporte. Tratamento sintomático e de suporte devem ser administrados em caso de complicações tais como hipotensão, insuficiência renal, convulsões, irritação gastrintestinal e depressão respiratória.

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

Dizeres legais

MS – 1.0068.0102

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

Registrado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao – 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

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



CDS 15.11.13

2013-PSB/GLC-0633-s

VPS4

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
04/10/2013	0837884133	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	NA	VPS1	- 140 MG CAP GEL DURA CT 2 BL AL PLAS INC x 10 - 140 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC x 10 - 140 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC x 14
13/12/2013	1052680133	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP2	- 140 MG CAP GEL DURA CT 2 BL AL PLAS INC x 10 - 140 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC x 10 - 140 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC x 14
09/04/2014	0267686149	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Dizeres Legais	VPS3	- 140 MG CAP GEL DURA CT 2 BL AL PLAS INC x 10 - 140 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC x 10 - 140 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC x 14
12/01/2015		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/11/2014	1038531142	Alteração Local Fab. Medicamento Lib. Convencional c/ prazo análise.	22/12/2014	- Dizeres Legais	VPS4	- 140 MG CAP GEL DURA CT 2 BL AL PLAS INC x 10 - 140 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC x 10 - 140 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC x 14

Flotac® (diclofenaco colestiramina) / Cápsulas gelatinosas duras / 70 mg