

**Anexo A**

**Folha de rosto para a bula**

**Butacid**

**fenilbutazona cálcica**

Vitamedic Indústria Farmacêutica Ltda.

Comprimidos Revestidos

200 mg

# Butacid®

fenilbutazona cálcica

## APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos: Embalagem contendo 20 ou 200 comprimidos revestidos.

## VIA ORAL

### USO ADULTO

## COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

fenilbutazona (na forma de fenilbutazona cálcica) ..... 200 mg

Excipiente q.s.p.: ..... 1 comprimido revestido

(amido, celulose microcristalina, estearato de magnésio, croscarmelose sódica, povidona, dióxido de silício, hipromelose + macrogol, etilcelulose, corante alumínio laca amarelo crepúsculo FD&C N° 06, corante alumínio laca amarelo crepúsculo FD&C N° 10, dióxido de titânio, álcool etílico e água purificada).

## 1. INDICAÇÕES

BUTACID® é indicado para o tratamento de episódios de espondilite anquilosante, episódios agudos de gota e pseudogota e nos seguintes casos, quando não houver resposta satisfatória ao tratamento com outras substâncias anti-inflamatórias não esteroides: exacerbações agudas de artrite reumatoide, osteoartrose e formas agudas de reumatismo extra-articular.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

### Espondilite anquilosante

Em um estudo randomizado, duplo-cego, com duração de 6 semanas, flurbiprofeno (150-200 mg por dia) e fenilbutazona (300 - 400 mg por dia) foram comparados no tratamento de 27 pacientes com espondilite anquilosante ativa. Apesar das duas drogas terem sido igualmente efetivas no alívio da dor e na sensibilidade das juntas afetadas, fenilbutazona mostrou uma tendência superior na melhora global subjetiva, quando foi avaliada pelo paciente e pelo investigador ao final do estudo.<sup>1</sup>

### Episódios agudos de gota

Foram avaliados 33 pacientes com episódios agudos de gota em um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, comparativo entre fenilbutazona e flurbiprofeno. Observou-se ao final do estudo que os pacientes em uso de fenilbutazona apresentaram resolução dos sintomas de crise aguda de gota (alívio da dor e retorno às atividades normais) em média, após 4,3 dias do início de tratamento.<sup>2</sup>

### Artrite reumatoide e osteoartrose

Em estudo realizado com 90 pacientes, por um período de duas semanas, com o objetivo de avaliar a relação dose-resposta da fenilbutazona, concluiu-se que a posologia de 300 mg/dia foi significativamente superior a de 50 mg/dia no alívio da dor em pacientes com artrite reumatoide.<sup>3</sup>

40 pacientes com doença degenerativa de quadril ou joelho, comprovada radiologicamente, foram avaliados em estudo randomizado e alocados em quatro grupos distintos (fenilbutazona, narproxeno, meclofenamato de sódio e placebo). A melhora global avaliada pelos pacientes que tomaram fenilbutazona foi de 56,8 % contra 10,0 % para o placebo, enquanto a melhora global avaliada pelo médico foi de 53,1 % para a fenilbutazona contra 8,3 % para o placebo. A redução da dor em relação ao início do estudo foi de 75 % para os pacientes que estavam em uso da fenilbutazona contra 20 % para os que estavam utilizando placebo (p <0,001).<sup>4</sup>

### Reumatismo extra-articular

Foram avaliados por um período de 14 dias, em um estudo multicêntrico, duplo-cego, 125 pacientes portadores de reumatismo extra-articular agudo (tendinite/ bursite). Os pacientes foram alocados em três grupos: fenilbutazona, oxaprozina e placebo e fizeram uso da medicação por uma semana. Após 7 dias de tratamento houve melhora estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) em relação ao placebo na severidade da doença, dor e limitação de movimentos avaliados pelos pacientes e médico.<sup>5</sup>

1. Mena HR, Willkens RF. Treatment of ankylosing spondylitis with flurbiprofen or phenylbutazone. *Eur J Clin Pharmacol.* 1977 Apr 20;11(4):263-6.
2. Butler-R-C, Goddard-D-H, Higgens-C-S, Hollingworth-P, Scott-J-T, et-al. Double blind trial of flurbiprofen and phenylbutazone in acute gouty arthritis. *Br-J-Clin-Pharmacol* 20: 511-513,1985.
3. Brooks-P-M, Walker-J-J, Dick-W-C. Phenylbutazone: a clinico-pharmacological study in rheumatoid arthritis. *Br-J-Clin-Pharmacol* 2 (5): 437-42,1975.
4. Lopez-Sanchez-J, Yanez-Marchena-G. Meclofenamate sodium, phenylbutazone and naproxen in the treatment of degenerative joint disease. Report of a placebo controlled double blind clinical comparison. *Arzneim-Forsch* 33: 653-656, 1983.
5. Hubsher-J-A, Bono-R-F, Finkel-S, Goodman-H-F, Hanna-C-B, Rabinowitz-S, Sharon-E. Comparison of the efficacy and safety of oxaprozina (4,5-Diphenyl-2-Oxazole Propionic acid) and phenylbutazone versus placebo in the treatment of patients with acute tendinitis- bursitis. *Clinical Research* 30(4):806, 1982.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

BUTACID<sup>®</sup> apresenta propriedades antirreumáticas, anti-inflamatórias e antipiréticas. A fenilbutazona exerce ação uricosúrica, mas esse mecanismo não foi claramente estabelecido. No mecanismo de ação do BUTACID<sup>®</sup>, a inibição da ciclo-oxigenase (prostaglandina-sintetase) representa o fator principal, restringindo a produção das prostaglandinas (principalmente as séries "E" e "F"), as quais participam do desenvolvimento de reações inflamatórias, dolorosas e febris. Em condições experimentais, a fenilbutazona também inibe as funções leucocitárias (quimiotaxia, liberação/atividade das enzimas lisossômicas).

#### Farmacocinética

Após administração oral, a fenilbutazona é rapidamente e completamente absorvida no trato gastrointestinal; as concentrações séricas máximas são atingidas em 2 horas, aproximadamente. As medidas das áreas sob as curvas das concentrações séricas mostram que, das doses administradas, 63% circulam no plasma como fenilbutazona não modificada, 23% como oxifembutazona e cerca de 2,5% na forma de outros hidroximetabólitos. A porcentagem de fenilbutazona ligada às proteínas séricas é de aproximadamente 98%. A fenilbutazona distribui-se no organismo, em diversos tecidos e líquidos; por exemplo, no líquido sinovial.

Sua meia-vida plasmática é de aproximadamente 75 horas, sendo prolongada nos pacientes geriátricos para cerca de 105 horas. A fenilbutazona é extensamente metabolizada no fígado, sendo excretada quase inteiramente sob a forma de metabólitos: aproximadamente 61% pela urina (cerca de 40% como Cglicuronídeo de fenilbutazona e 10-15% como C-glicuronídeo de hidroxifenilbutazona) e cerca de 1/4 pelas fezes.

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

BUTACID<sup>®</sup> é contraindicado nos seguintes casos:

- Histórico ou sintomas de dispepsia ou inflamação gastrointestinal ou ulceração;
- Discrasia sanguínea (ou história pregressa de discrasia sanguínea);
- Diáteses hemorrágicas (trombocitopenia, distúrbios da coagulação sanguínea, terapia de longo prazo com anticoagulante);
- Insuficiência cardíaca grave, insuficiência renal ou hepática, ou insuficiência pulmonar, edema ou hipertensão, em que há risco da descompensação cardíaca;
- Doenças da tireoide;

- Hipersensibilidade aos derivados do pirazol;
- Síndrome de Sjögren;
- Polimialgia reumática ou arterite temporal;
- Último trimestre de gravidez.

Como outros agentes anti-inflamatórios não esteroides, o BUTACID® é também contraindicado em pacientes nos quais os acessos de asma, urticária ou rinite aguda são desencadeados pelo ácido acetilsalicílico ou por outros medicamentos inibidores da prostaglandina-sintetase.

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

BUTACID® deve ser usado somente sob supervisão médica.

**BUTACID® não é recomendado para crianças abaixo de 18 anos. A segurança e a eficácia em menores de 18 anos não foram estabelecidas.**

### Pacientes Idosos

É necessário ter cuidados especiais para o uso em pacientes idosos, pois esses geralmente são mais sensíveis aos medicamentos.

### Distúrbios Gastrointestinais

A possibilidade de úlceras gástricas, sangramento e perfuração, assim como reativações ou doença de Crohn requer cuidadosa anamnese, mesmo em casos remotos de dispepsias, hemorragias gastrointestinais ou úlceras pépticas.

### Distúrbios Cardiovasculares

Estudos clínicos e dados epidemiológicos sugerem que o uso de alguns AINEs (particularmente em doses elevadas e em tratamento de longa duração) pode estar associado a um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral). Não existem dados suficientes para excluir esse risco para fenilbutazona. Pacientes com hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquêmica pré-estabelecida, doença arterial periférica, e/ou doença cerebrovascular só devem ser tratados com fenilbutazona após cuidadosa avaliação. Uma avaliação cuidadosa também deve ser considerada antes de iniciar o tratamento de longo prazo em pacientes com fatores de risco para doenças cardiovasculares como, por exemplo, hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus e tabagismo.

Em pacientes portadores de doenças cardiovasculares, deve ser considerada a possibilidade de ocorrer retenção de sódio e edemas.

### Distúrbios Hepáticos

Em caso de sintomas e/ou sinais sugestivos de disfunção hepática, ou resultados anormais em exames hepáticos, evidências de reações hepáticas graves devem ser avaliadas. Se sinais e sintomas clínicos compatíveis com o desenvolvimento de doenças hepáticas ou se manifestações sistêmicas (eosinofilia, *rash*, etc.) ocorrerem, o tratamento com fenilbutazona deve ser descontinuado.

### Distúrbios Sanguíneos

Em caso de sinais e/ou sintomas sugestivos de discrasia sanguínea celular, devem ser realizados exames das células vermelhas, brancas e plaquetas. Se houver qualquer mudança significativa na contagem total de leucócitos, diminuição relativa de granulócitos, aparecimento de formas imaturas, ou diminuição na contagem de hematócritos ou plaquetas, o tratamento com este medicamento deve ser descontinuado imediatamente e uma completa investigação hematológica deve ser realizada. Agranulocitose ou anemia aplástica devem ser descartadas em pacientes com estomatite antes do início do tratamento com fenilbutazona, pois estomatite pode indicar a pré-existência de anormalidades hematológicas destes tipos.

**Insuficiência Renal**

Pacientes com significativo comprometimento da função renal devem ser monitorados.

**Distúrbios Respiratórios**

Como outras drogas que inibem a atividade da prostaglandina sintetase, a fenilbutazona pode precipitar episódios agudos de acessos de asma em pacientes asmáticos.

**Distúrbios Dermatológicos**

Reações dermatológicas graves, algumas delas fatais, incluindo síndrome de Stevens-Johnson, e necrólise epidermal tóxica foram reportadas. Fenilbutazona deve ser descontinuada ao primeiro sinal de rash cutâneo, lesão na mucosa, ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

**Lúpus eritematoso sistêmico**

Cuidado especial é recomendado em pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico, pois pode ocorrer agravamento ou exacerbação do quadro.

**Distúrbios visuais**

Pacientes que reportarem distúrbios visuais enquanto receberem a droga devem descontinuar o tratamento e proceder com um exame oftalmológico.

**Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas**

Considerando os efeitos adversos da fenilbutazona no sistema nervoso central e possíveis distúrbios visuais, a habilidade de dirigir um veículo ou operar máquinas pode estar comprometida.

**Minimização dos efeitos indesejáveis**

Em todos os pacientes os efeitos indesejáveis podem ser minimizados utilizando a menor dose efetiva durante o menor período de tempo necessário para controlar os sintomas.

**Tratamento Prolongado**

O tratamento não deve exceder uma semana. Em casos excepcionais, nos quais BUTACID® for administrado por um período maior que uma semana, devem ser tomadas precauções especiais após o início do tratamento, tais como ajuste de dose e realização periódica de hemogramas e testes das funções hepática, renal, gastrointestinal e cardíaca. Se alterações significativas ocorrerem, o medicamento deve ser descontinuado.

**Gravidez e Lactação****Gravidez**

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. No entanto, fenilbutazona pode ser encontrado no sangue do cordão umbilical.

BUTACID® deve ser administrada somente se o benefício justificar o potencial risco para o feto.

Embora não se tenha evidenciado a relação causal entre a fenilbutazona e o fechamento prematuro do canal arterial no feto, a medicação não deve ser administrada nos 3 últimos meses de gravidez.

**Lactação**

Embora sua substância ativa passe para o leite materno somente em pequenas quantidades, as lactantes devem suspender a amamentação ou o tratamento, considerando o potencial benefício versus o potencial risco.

**Butacid® está classificado na categoria C de risco na gravidez.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

**AINEs (anti-inflamatórios não esteroides), incluindo salicilatos, glicocorticoides e inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS).**

A administração concomitante de alguns AINEs e ISRS podem aumentar o risco de hemorragia gastrointestinal e úlcera. Assim, o uso concomitante de fenilbutazona com outro AINE ou ISRS deve ser evitado.

#### **Metilfenidato**

Quando a fenilbutazona é administrada simultaneamente com metilfenidato, a concentração sérica da oxifembutazona eleva-se e a meia-vida de eliminação da fenilbutazona é prolongada.

#### **Esteroides anabolizantes**

Durante o período de administração concomitante de esteroides anabólicos e fenilbutazona, eleva-se a concentração da oxifembutazona no soro.

#### **Colestiramina**

A administração simultânea de colestiramina reduz a absorção entérica da fenilbutazona.

#### **Medicamentos que afetam o sistema enzimático dos microsossomos hepáticos**

Em pacientes previamente tratados com drogas que ativam o sistema enzimático dos microsossomos hepáticos (por exemplo, barbitúricos, clorfenamina, rifampicina, prometazina e corticosteroides como a prednisona), a meia-vida de eliminação da fenilbutazona (normalmente cerca de 75 horas) é reduzida.

Por meio da indução de enzimas de microsossomos hepáticos, a fenilbutazona pode acelerar o metabolismo de dicumarol, digitoxina e cortisona. Por outro lado, pode inibir a degradação metabólica da fenitoína e potencializar o efeito da insulina.

#### **Medicamentos ligados a proteínas**

Por deslocar competitivamente outras drogas de suas ligações proteicas, a fenilbutazona pode aumentar a atividade e a duração do efeito de outros fármacos como outros agentes anti-inflamatórios (ex: diclofenaco sódico e potássico, ibuprofeno), anticoagulantes orais (ex: varfarina), antidiabéticos orais (ex: glibenclamida, gliclazida, glipizida, clorpropamida), fenitoína e sulfonamidas.

#### **Fenitoína, lítio**

O uso concomitante de fenilbutazona com preparações com fenitoína ou lítio pode aumentar a concentração sérica dessas medicações. É necessário controlar a concentração sérica de lítio. O monitoramento da concentração sérica de fenitoína é recomendado.

#### **Diuréticos, inibidores da ECA e antagonistas da angiotensina II**

AINEs podem aumentar o efeito de diuréticos e de drogas anti-hipertensivas. A administração concomitante de fenilbutazona e diuréticos poupadores de potássio pode causar hipercalcemia. É necessário monitorar a concentração sanguínea de potássio.

#### **Anticoagulantes**

AINEs podem aumentar o efeito de anticoagulantes como a varfarina. Dessa forma, é requerido o controle da coagulação sanguínea. O uso concomitante de fenilbutazona com anticoagulante em longo prazo é contraindicado.

#### **Metotrexato**

A fenilbutazona pode aumentar a concentração sanguínea e a toxicidade do metotrexato, resultando em morte por toxicidade gastrointestinal e hematológica grave (leucopenia, trombocitopenia, anemia, nefrotoxicidade, ulceração da mucosa).

#### **Antidiabéticos orais e insulina**

Com a administração concomitante de fenilbutazona, a potência ou duração do efeito de antidiabéticos orais e insulina pode aumentar levando ao risco de hipoglicemia. Assim, é recomendado o monitoramento dos níveis sanguíneos de glicose em caso de tratamento concomitante.

**Interferência em testes laboratoriais**

Fenilbutazona desloca os hormônios tireoidianos de suas ligações com proteínas séricas e pode dessa forma, interferir na interpretação de provas da função da tireoide.

**7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do BUTACID<sup>®</sup> 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.**

Os comprimidos revestidos de BUTACID<sup>®</sup> são circulares de cor amarela, isentos de material estranho.

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

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Recomenda-se uma posologia individualizada de BUTACID<sup>®</sup>, conforme quadro clínico, idade do paciente e suas condições gerais. Deve ser utilizada a menor dose que seja eficaz.

**Duração do tratamento**

O tratamento não deverá exceder uma semana. Nos casos de tratamentos mais prolongados, devem ser tomados cuidados especiais (vide item: “Advertências e Precauções”).

**Instruções para o uso**

Os comprimidos revestidos devem ser ingeridos inteiros, nas refeições, com um pouco de líquido.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

**Dosagem**

As seguintes dosagens são recomendadas:

**Doenças reumáticas:**

Primeiros dias: dose diária de 2 a 3 comprimidos (400 mg a 600 mg), ao longo do dia.

Após: dose diária de 1 comprimido (200 mg), que normalmente é suficiente.

**Episódios agudos de gota:**

Nos primeiros dias do tratamento (de 1 a 3 dias): dose diária de 3 a 4 comprimidos (600 mg a 800 mg), em 2 a 3 tomadas ao dia.

Se necessário continuar o tratamento, a dose diária deve ser de 1 a 2 comprimidos (200 mg a 400 mg).

**9. REAÇÕES ADVERSAS**

**Distúrbios do sistema imune:** hipersensibilidade, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidermal tóxica, anafilaxia, eritema multiforme, doença do soro, vasculite, síndrome semelhante ao lúpus, pirexia e eritema nodoso.

**Distúrbios da pele e tecido subcutâneo:** rash, purpura, reação de fotossensibilidade.

**Distúrbios gastrintestinais:** dispepsia, dor epigástrica, náusea, vômito, estomatite, úlcera péptica, sialadenite, pancreatite, hemorragia gastrintestinal, diarreia, flatulência, constipação, colite, gastrite, esofagite, aumento da glândula salivar, boca seca, perfuração gastrintestinal.

**Neoplasia benigna, maligna, não especificada (incluindo cistos e pólipos):** leucemia.

**Distúrbios do sistema nervoso:** dor de cabeça, estado de confusão, parestesia, neuropatia periférica, sonolência, agitação, tremor.

**Distúrbios gerais e condições do local de administração:** astenia.

**Distúrbios metabólicos e nutricionais:** retenção de fluidos, edema, acidose metabólica, alcalose respiratória, hiperglicemia.

**Distúrbios visuais:** deficiência visual, neurite ótica, hemorragia na retina, ambliopia, descolamento da retina.

**Distúrbios do ouvido e labirinto:** súbita perda da audição, zumbido.

**Distúrbios endócrinos:** bócio.

**Distúrbios hepatobiliares:** hepatite.

**Distúrbios renal e urinário:** nefrite, insuficiência renal, hematúria, proteinúria, necrose renal, síndrome nefrótica, anúria, nefrolitíase.

**Distúrbios hematológicos e linfáticos:** leucopenia, trombocitopenia, agranulocitose, anemia aplásica, linfadenopatia, anemia hemolítica, aplasia da medula óssea.

**Distúrbios cardíacos:** insuficiência cardíaca congestiva, miocardite, pericardite.

**Distúrbios vasculares:** hipertensão.

**Doenças respiratórias, torácicas e desordens mediastinais** edema pulmonar.

**Em casos de eventos adversos, notifique à empresa e ao Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

### Sintomas

Podem ocorrer as seguintes complicações: distúrbios do sistema nervoso central, distúrbios hidroeletrólíticos ácido-base, náuseas, dores gastrintestinais ou ulcerações, depressão respiratória, hipotensão, insuficiências hepática e renal, trombocitopenia, leucopenia e elevação dos valores das transaminases.

### Tratamento

Recomenda-se, nestes casos, proceder à indução de vômito e/ou lavagem gástrica: administrar carvão ativado e, se necessário, respiração artificial e medidas de suporte da circulação, anticonvulsivantes (por exemplo, diazepam IV) e hemodiálise.

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

## DIZERES LEGAIS.

Reg. MS: 1.0392.0155

Farm. Resp.: Dra. Angelina Fernandes

CRF-GO n° 16016

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**Vitamedic Ind. Farmacêutica Ltda.**

Rua VPR 01 - Qd. 2 A - Mód. 01

DAIA - Anápolis - GO

CNPJ: 30.222.814/0001-31

Indústria Brasileira



www.vitamedic.ind.br



**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 06/10/2022.**



## Anexo B

## Histórico de Alteração para a Bula

Dados da Submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bulas	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
06/10/2022	-	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	- 9. REAÇÕES ADVERSAS (Vigimed)  - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	200 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20  200 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 200
02/04/2019	0297223/19-9	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	- DIZERES LEGAIS (Alteração do Responsável Técnico)  - 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	200 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20  200 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 200

27/04/2018	0336701/18-1	10457 - SIMILAR Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	- Inclusão de Nova Forma Farmacêutica (comprimido revestido)	VP/VPS	200 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20  200 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 200
------------	--------------	--	---	---	---	---	--	--------	---