

Modelo de Bula  
PROFISSIONAL DE SAÚDE



# FLAXXIL

diclofenaco resinato

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

SUSPENSÃO ORAL

15 MG/ML

# Modelo de Bula

## PROFISSIONAL DE SAÚDE



### I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

#### FLAXXIL

diclofenaco resinato

**MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO REFERÊNCIA**

#### APRESENTAÇÕES

Suspensão oral (gotas) 15mg/ml: 1 frasco com 20ml

Suspensão oral (gotas) 15mg/mL: 50 frascos com 20mL

#### VIA ORAL

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO DE IDADE**

#### COMPOSIÇÃO

Cada 1 mL contém diclofenaco resinato equivalente a 15 mg de diclofenaco potássico (aproximadamente 0,5 mg / gota) e veículo \* q.s.p.  
Excipientes: metilparabeno, propilparabeno, sacarina sódica, ciclamato de sódio, dióxido de silício, aroma de tutti-frutti e petrolato líquido.

Cada ml de FLAXXIL suspensão oral (gotas) equivale a 28 gotas e uma gota equivale a aproximadamente 0,5 mg de diclofenaco potássico

### II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

##### Uso adulto (pacientes acima de 14 anos de idade)

Tratamento de curto prazo das seguintes condições agudas:

- Estados dolorosos inflamatórios pós-traumáticos como, por exemplo, os causados por entorses;
- Dor e inflamação no pós-operatório como, por exemplo, após cirurgias ortopédicas ou odontológicas;
- Condições dolorosas e, ou inflamatórias em ginecologia como, por exemplo, dismenorreia primária ou anexite;
- Síndromes dolorosas da coluna vertebral;
- Reumatismo não articular;
- No tratamento da dor, da inflamação e da febre que acompanham os processos infecciosos de ouvido, nariz ou garganta como, por exemplo, nas faringoamigdalites e otites, respeitando os princípios terapêuticos gerais de que a doença básica deve ser adequadamente tratada. Febre isolada não é uma indicação.

##### Uso pediátrico (pacientes entre 1 e 14 anos de idade)

- Artrite Juvenil Crônica

Para tratamento de pacientes abaixo de 14 anos estão disponíveis somente as apresentações em gotas e em suspensão.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Diversos estudos clínicos têm demonstrado que o diclofenaco potássico possui eficácia na redução das dores de crises de enxaqueca<sup>1,2,3</sup>. Doses únicas de 50 a 100 mg de diclofenaco potássico aliviam enxaquecas e os efeitos do medicamento via oral pode ser observado após 90 minutos da ingestão<sup>4,5</sup>. diclofenaco potássico em comprimidos de liberação imediata é indicado para tratamento de dor, quando um alívio rápido da dor é desejado. Observou-se a eficácia do diclofenaco potássico em uma variedade de síndromes de dor incluindo dor pós-operatórias (após cirurgias ginecológicas, orais ou ortopédicas), osteoartrite dos joelhos e dismenorreia primária. Modelos de dose simples para dor incluem dor de dente (pós-extração do dente) e pós-cirurgia ginecológica, com eficácia do diclofenaco potássico de 50 e de 100 mg comparados à aspirina 650 mg, com uma duração prolongada de analgesia. Modelos de doses múltiplas para dor incluiu pós-cirurgia ortopédica e dismenorreia primária. A dose inicial recomendada para a fórmula da liberação imediata é 50 mg via oral a cada 8 horas. Uma dose inicial de 100 mg, seguida de 50 mg a cada 8 horas, pode oferecer um alívio melhor para dores agudas recorrentes, como dismenorreia<sup>6</sup>.

O diclofenaco tem efeito positivo especialmente na dor relativa à inflamação tecidual<sup>7</sup>. Diversos estudos demonstraram a diminuição do consumo de narcóticos devido ao decréscimo de dores pós-operatórias, quando foi administrado diclofenaco intramuscular, 75 mg, uma ou duas vezes ao dia, ou a mesma dose, via endovenosa, em infusão de 5 mg/hora<sup>8,9,10,11</sup>. O diclofenaco é efetivo na supressão dos sinais de inflamação pós-operatória<sup>12</sup>.

Três doses diárias de diclofenaco, 50 mg, aliviaram as dores e outros sinais da inflamação de diversos tipos de injúrias teciduais quando comparadas ao placebo em um estudo multicêntrico, duplo-cego com 229 pacientes<sup>13</sup>.

Doses baixas de diclofenaco potássico (25 mg) são melhores que placebo e semelhantes ao ibuprofeno no controle de febre, de 30 minutos a 6 horas após a administração, como observado em estudo multicêntrico, randomizado e duplocego com 356 pacientes<sup>14</sup>. Dores da coluna têm sua intensidade diminuída quando tratadas com diclofenaco, como demonstrou um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego entre 227 pacientes<sup>15</sup> e em outro entre 124 pacientes tratados com doses de 25 mg a 75 mg por dia de diclofenaco potássico, administrado em múltiplas doses<sup>16</sup>.

Estudos abertos e controlados demonstraram que anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), entre eles o diclofenaco, são efetivos no tratamento da cólica biliar<sup>17, 18</sup>.

#### Referências bibliográficas

1. Bigail ME, Bordini CA, Speciali JG. Headache treatment in an emergency unit of the city of Ribeirão Preto., *Arq Neuropsiquiatr* 1999, 57 (3B): 813-9.
2. Bussone G, Grazzi L, D'Amico D, Manzoni C, Granella F, Cortelli P, Pierangeli G et al. Acute treatment of migraine attacks: efficacy and Safety of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, diclofenac-potassium, in comparison to oral sumatriptan and placebo. *Cephalalgia* 1999, 19(4): 232-40.
3. Kubitzek F, Ziegler G, Gold MS, Liu JM, Ionescu E. Low-dose diclofenac potassium in the treatment of episodic tension-type headache. *Eur J Pain* 2003, 7(2): 155-62.
4. Dahlof C, Bjorkman R. Diclofenac-K (50 and 100 mg) and placebo in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1993; 13:117-123.

# Modelo de Bula

## PROFISSIONAL DE SAÚDE



- McNeely W, Goa KL. Diclofenac-potassium in migraine: a review. *Drugs* 1999, 57(6): 991-1003.
- Product Information: Cataflam(R), diclofenac. Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ, (PI revised 05/2000) reviewed 03/2001.
- 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.
- Rhodes M, Conacher I, Morrill G et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs for postthoracotomy pain: a prospective controlled trial after lateral thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992, 103:17-20.
- Laitinen J, Nuutinen L. Intravenous diclofenac coupled with PCA fentanyl for pain relief after total hip replacement. *Anesthesiology* 1992, 76:194-198.
- Anderson SK, al Shaikh BA. Diclofenac in combination with opiate infusion after joint replacement surgery. *Anaesth Intensive Care* 1991, 19:535-538.
- Casali R, Silvestri V, Pagni AM et al. Effetto analgesico del diclofenac in chirurgia toracica (Italian). *Acta Anaest Ital* 1985, 36:123-127.
- Kantor TG: Use of diclofenac in analgesia. *Am J Med* 1986, 80(suppl 4B): 64-69.
- 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.
- Greber W, Ionescu E, Gold MS, Liu JM, Frank WO. A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and active-controlled, parallel-group comparison of diclofenac-K and ibuprofen for the treatment of adults with influenza-like symptoms. *Clin Ther* 2003, 25(2): 444-58.
- 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.
- Dreiser RL, Marty M, Ionescu E, Gold M, Liu JH. Relief of acute low back pain with diclofenac-K 12,5 mg tablets: a flexible dose, ibuprofen 200 mg and placebo – controlled clinical trial. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003, 41(9): 375-85.
- Akriviadis EA, Hatzigavriel M, Kapnias D et al. Treatment of biliary colic with diclofenac: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1997, 113: 225-231.
- Thornell E, Jansson R, Kral JG et al. Inhibition of prostaglandin synthesis as a treatment for biliary pain. *Lancet* 1979, 1:584.
- Thornell E, Jansson R, Kral JG et al. Inhibition of prostaglandin synthesis as a treatment for biliary pain. *Lancet* 1979, 1:584.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

#### Mecanismo de ação

FLAXXIL gotas contém o diclofenaco resinato, um composto não-esteróide com acentuadas propriedades antirreumática, analgésica, antiinflamatória e antipirética.

FLAXXIL possui um rápido início de ação, o que o torna particularmente adequado para o tratamento de estados dolorosos e, ou inflamatórios agudos. A inibição da biossíntese das prostaglandinas, demonstrada experimentalmente, é considerada fundamental no mecanismo de ação do diclofenaco. As prostaglandinas desempenham papel importante na gênese da inflamação, dor e febre.

FLAXXIL *in vitro*, nas concentrações equivalentes àquelas alcançadas no homem, não suprime a biossíntese de proteoglicanos nas cartilagens.

#### Farmacodinâmica

Efeitos farmacodinâmicos: por meio de ensaios clínicos foi possível demonstrar que FLAXXIL exerce pronunciado efeito analgésico em estados dolorosos moderados ou graves. Na presença de inflamação, por exemplo, causada por trauma ou após intervenção cirúrgica, FLAXXIL alivia rapidamente tanto a dor espontânea quanto a relacionada ao movimento e diminui o inchaço inflamatório e o edema do ferimento.

#### Farmacocinética

##### - Absorção

O diclofenaco é completamente absorvido a partir da suspensão de resinato. A absorção inicia-se imediatamente após a administração.

O pico da concentração plasmática de cerca de 0,9 mcg/mL (2,75 mcmol/L) é atingido em uma hora, após administração única das gotas em dose correspondendo a 50 mg de diclofenaco potássico.

Como aproximadamente metade do diclofenaco é metabolizado 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 observada com uma dose parenteral equivalente.

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

##### - 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 serem atingidos os valores de pico plasmático. A meia-vida aparente de eliminação do fluido sinovial é de 3-6 horas. Duas horas após atingidos os valores de pico plasmático, as concentrações da substância ativa já são mais altas no fluido sinovial que no plasma, permanecendo mais altas por até 12 horas.

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

##### - Biotransformação/ metabolismo

A biotransformação do diclofenaco ocorre parcialmente por glicuronidação da molécula intacta, mas principalmente por hidroxilação e metoxilação simples e múltipla, resultando em vários metabólitos fenólicos (3'-hidroxi-, 4'-hidroxi-, 5-hidroxi-, 4',5-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.

# Modelo de Bula

## PROFISSIONAL DE SAÚDE



### - Eliminação

O clearance (depuração) sistêmico total do diclofenaco do plasma é de  $263 \pm 56$  mL/min (valor médio  $\pm$  DP). A meia vida terminal no plasma é de 1-2 horas. Quatro dos metabólitos, incluindo os dois ativos, também têm meia-vida plasmática curta de 1-3 horas. Um metabólito, 3'-hidroxi-4'-metoxi-diclofenaco, tem meia-vida plasmática mais longa. Entretanto, esse metabólito é virtualmente inativo.

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

### - Linearidade/ não linearidade

A quantidade absorvida é linearmente proporcional ao tamanho da dose.

### - Populações especiais

**Pacientes idosos:** não foram observadas diferenças idade-dependentes relevantes na absorção, metabolismo ou excreção do fármaco.

**Insuficiência renal:** em pacientes com insuficiência renal não se pode inferir, a partir da cinética de dose-única, o acúmulo da substância ativa inalterada quando se aplica o esquema normal de dose. A um clearance (depuração) de creatina  $< 10$  mL/min, os níveis plasmáticos de *steady-state* (estado de equilíbrio) calculados dos hidróximetabólitos são cerca de 4 vezes maiores que em indivíduos normais. Entretanto, os metabólitos são, ao final, excretados através da bile.

**Insuficiência hepática:** em pacientes com hepatite crônica ou cirrose não descompensada, a cinética e metabolismo do diclofenaco é a mesma que em pacientes sem doença hepática.

### Dados de segurança pré-clínicos

Dados pré-clínicos de estudos de toxicidade com doses agudas ou repetidas, bem como estudos de genotoxicidade, mutagenicidade e carcinogenicidade com diclofenaco revelaram que diclofenaco nas doses terapêuticas recomendadas não causa nenhum dano específico para humanos. Em estudos pré-clínicos padrão com animais, não houve nenhuma evidência de que diclofenaco possui potencial efeito teratogênico em camundongos, ratos e coelhos. O diclofenaco não influencia a fertilidade das matrizes (ratos). Exceto por efeitos fetais mínimos em doses maternas tóxicas. O desenvolvimento pré, perinatal e pós-natal da prole também 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 (vide "Contraindicações" e "Gravidez e lactação").

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para:

- Hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a qualquer outro componente da formulação;
- Úlcera gástrica ou intestinal ativa, sangramento ou perfuração (vide "Advertências e precauções" e "Reações adversas");
- No último trimestre de gravidez (vide "Gravidez e lactação");
- Insuficiência hepática;
- Insuficiência renal ( $GFR < 15$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>);
- Insuficiência cardíaca grave (vide "Advertências e precauções");
- Como outros agentes anti-inflamatórios não-esteroidais, FLAXXIL também é contraindicado em pacientes nos quais o uso de ácido acetilsalicílico ou outros AINEs pode precipitar asma, angioedema, urticária ou rinite aguda (isto é, reatividade cruzada induzida por AINE) (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 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.**

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

### Efeitos gastrointestinais

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

Assim como com outros AINEs, incluindo diclofenaco, acompanhamento médico rigoroso é imprescindível e deve-se ter cautela particular quando prescrever FLAXXIL a pacientes com sintomas indicativos de distúrbios gastrointestinais ou histórico sugestivo de ulceração gástrica ou intestinal, sangramento ou perfuração (vide "Reações adversas"). O risco de sangramento gastrointestinal é maior com o aumento das doses de AINEs e em pacientes com histórico de úlcera, complicando particularmente em casos de hemorragia ou perfuração, e em pacientes idosos.

# Modelo de Bula

## PROFISSIONAL DE SAÚDE



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

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

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

Acompanhamento médico estreito e cautela devem ser exercidos em pacientes com colite ulcerativa ou Doença de Crohn, uma vez que esta condição pode ser exacerbada (vide "Reações adversas").

Os AINEs, incluindo o diclofenaco, podem estar associados ao aumento do risco de vazamento da anastomose gastrointestinal. Recomenda-se acompanhamento médico cuidadoso e cautela ao usar FLAXXIL após cirurgia gastrointestinal.

### Efeitos cardiovasculares

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

O tratamento com FLAXXIL 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 FLAXXIL só depois de cuidadosa avaliação e apenas em doses  $\leq 100$  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

O uso de FLAXXIL é recomendado somente para tratamento de curta duração. Porém, se FLAXXIL for administrado por períodos prolongados, é aconselhável, como ocorre com outros AINEs, o monitoramento do hemograma.

Assim como outros AINEs, FLAXXIL 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 exacerbção da asma (chamada como intolerância a analgésicos/asma induzida por analgésicos), edema de Quincke ou urticária, são mais frequentes que em outros pacientes. Desta forma, recomenda-se precaução especial para estes pacientes (prontidão para emergência). Esta recomendação aplicase 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 FLAXXIL 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 FLAXXIL, 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*), FLAXXIL deve ser descontinuado. Hepatite poderá ocorrer com o uso de diclofenaco sem sintomas prodromicos.

Deve-se ter cautela ao administrar FLAXXIL 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 FLAXXIL (vide "Reações adversas"). Os pacientes aparentemente têm 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. FLAXXIL 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

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

# Modelo de Bula

## PROFISSIONAL DE SAÚDE



“Contraindicações”). Nestes casos, ao utilizar PROBENXIL<sup>®</sup>, é recomendado o monitoramento da função renal como medida preventiva. A descontinuação do tratamento é seguida pela recuperação do estado de pré-tratamento.

### Interações com AINEs

O uso concomitante de FLAXXIL 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

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

### Pacientes idosos

Recomenda-se precaução por patologias associadas, especialmente em pacientes idosos debilitados ou naqueles com baixo peso corporal.

### Crianças e adolescentes

FLAXXIL gotas somente é indicado para crianças acima de 1 ano de idade.

**O diclofenaco não é indicado para crianças abaixo de 14 anos, com exceção de casos de artrite juvenil crônica. Neste caso de artrite juvenil crônica, somente estão disponíveis, para crianças a partir de 1 ano de idade, FLAXXIL suspensão oral e gotas.**

### Gravidez e lactação

#### - Mulheres em idade fértil

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

#### - Gravidez

O uso de diclofenaco em mulheres grávidas não foi estudado. Alguns estudos epidemiológicos sugerem um risco aumentado de aborto espontâneo após o uso de um inibidor de síntese de prostaglandina (como os AINEs) no início da gravidez, no entanto, os dados gerais são inconclusivos. FLAXXIL 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 do diclofenaco é contraindicado nos três últimos meses de gestação pela possibilidade de ocorrer inércia uterina, insuficiência renal fetal com oligodrâmios subsequentes e/ou fechamento prematuro do canal arterial (vide “Contraindicações”).

Estudos em animais não demonstraram nenhum efeito prejudicial direto ou indireto na gravidez, no desenvolvimento embrionário/fetal, no nascimento ou no desenvolvimento pós-natal (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

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

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

#### - Lactação

Assim como outros AINEs, pequenas quantidades de diclofenaco passam para o leite materno. Desta forma, FLAXXIL não deve ser administrado durante a amamentação para evitar efeitos indesejáveis no recém-nascido.

#### - Fertilidade

Assim como outros AINEs, o uso de FLAXXIL pode prejudicar a fertilidade feminina e por isto, 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 FLAXXIL deve ser considerada.

### Habilidade de dirigir e/ou operar máquinas

O uso de FLAXXIL é improvável de afetar 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 FLAXXIL gotas e/ou outras formas farmacêuticas contendo diclofenaco:

Interações observadas a serem consideradas

**-inibidores potentes da CYP2C9:** Recomenda-se precaução ao prescrever diclofenaco juntamente com inibidores potentes da CYP2C9 (como voriconazol), que poderia resultar em um significativo aumento no pico de concentração plasmática 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.: beta-bloqueadores, 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”).

# Modelo de Bula

## PROFISSIONAL DE SAÚDE



**-ciclosporina e tacrolimo:** 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 àquelas usadas em pacientes que não estão em tratamento com ciclosporina ou tacrolimo.

**-medicamentos conhecidos por causar hipercalemia:** 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:** houve relatos isolados de convulsões que podem estar associadas ao uso concomitante de quinolonas e AINEs.

Interações previstas a serem consideradas

**-outros AINEs e corticoides:** a administração concomitante de diclofenaco e outros AINEs sistêmicos ou corticoides, pode aumentar a frequência de efeitos gastrointestinais indesejáveis (vide “Advertências e precauções”).

**-anticoagulantes e agentes antiplaquetários:** deve-se ter cautela no uso concomitante uma vez que pode aumentar o risco de hemorragias (vide “Advertências e precauções”). Embora investigações clínicas não indiquem que diclofenaco possa afetar a ação dos anticoagulantes, existem relatos do aumento do risco de hemorragia em pacientes recebendo diclofenaco e anticoagulantes concomitantemente. Desta maneira, recomenda-se monitoramento próximo nestes pacientes.

**-inibidores seletivos da recaptção da serotonina:** a administração concomitante com AINEs sistêmicos, incluindo diclofenaco e inibidores seletivos da recaptção da serotonina, pode aumentar o risco de sangramento gastrointestinal (vide “Advertências e precauções”).

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

Houve também relatos isolados de acidose metabólica quando diclofenaco foi coadministrado com metformina, principalmente em pacientes com insuficiência renal pré-existente.

**-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.

**-indutores da CYP2C9:** cautela é recomendada na coprescrição de diclofenaco e indutores da CYP2C9 (tais como a rifampicina), o que poderia resultar em uma diminuição significativa na concentração plasmática e exposição do diclofenaco.

### 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

FLAXXIL suspensão oral deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°) protegido da luz e umidade.

**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.**

Características do produto:

FLAXXIL 15 mg/mL é uma suspensão oleosa, amarelada, homogênea.

**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 gotas devem ser ingeridas.

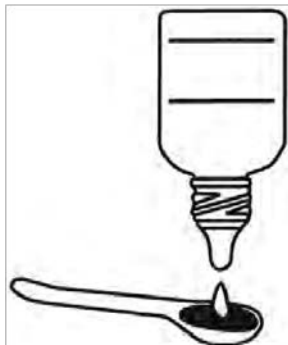
FLAXXIL gotas não é solúvel em água, sucos de frutas, leite, etc.

O frasco deve ser bem agitado por 1 minuto antes da abertura.

O número de gotas necessário deve ser contado em uma colher e o conteúdo da colher deve ser ingerido, preferencialmente durante as refeições.

Para administrar corretamente o medicamento, siga as instruções da figura abaixo:

AGITE BEM ANTES DE USAR





# Modelo de Bula

## PROFISSIONAL DE SAÚDE



UTILIZAR UMA COLHER

### Posologia

#### População alvo geral: adultos

Estão disponíveis outras formas farmacêuticas para uso adulto (como por exemplo comprimidos dispersíveis e drágeas). Entretanto, em alguns casos específicos FLAXXIL gotas pode ser indicado para uso adulto. A dose inicial diária, neste caso, é de 100 a 150 mg. Em casos mais leves, 75 a 100 mg diariamente geralmente são suficientes. A dose total diária deve ser dividida em 2 a 3 ingestões separadas.

#### Populações especiais

##### - Pacientes pediátricos (menores de 18 anos de idade)

FLAXXIL gotas é particularmente adequado para uso pediátrico uma vez que pode-se ajustar a dose individualmente de acordo com o peso corpóreo da criança, conforme esquema terapêutico (1 gota = 0,5 mg).

Crianças com um ano ou mais e adolescentes, dependendo da gravidade da afecção, devem receber doses diárias de 0,5 a 2 mg por kg de peso corpóreo (1 a 4 gotas), divididas em duas a três ingestões.

Para adolescentes de 14 anos ou mais, 75 a 100 mg diariamente, divididos em 2 ou 3 tomadas, são geralmente suficientes.

A dose diária máxima de 150 mg não deve ser excedida.

##### - Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)

Em geral, não é necessário ajuste da dose inicial para idosos. Entretanto, precaução é indicada por patologias associadas, especialmente para pacientes idosos debilitados ou aqueles com baixo peso corporal (vide “Advertências e precauções”).

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

O tratamento com FLAXXIL 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 FLAXXIL somente após avaliação cuidadosa e somente para doses diárias  $\leq$  100 mg, se tratado por mais do que 4 semanas (vide “Advertências e precauções”). **Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência cardíaca grave.**

##### - Insuficiência renal

FLAXXIL é contraindicado a pacientes com insuficiência renal (GFR < 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) (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 FLAXXIL é administrado a pacientes com insuficiência renal (vide “Advertências e precauções”).

##### - Insuficiência hepática

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

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

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

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

Muito rara:  $< 1/10.000$

As reações adversas a seguir incluem aquelas reportadas com FLAXXIL e/ou outras formas farmacêuticas contendo diclofenaco em uso por curto ou longo prazo.

##### - Distúrbios do sangue e 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.



# Modelo de Bula

## PROFISSIONAL DE SAÚDE



### - Distúrbios oculares

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

### - Distúrbios do labirinto e do ouvido

Comum: vertigem.

Muito rara: zumbido, deficiência auditiva.

### - Distúrbios cardíacos

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

### - Distúrbios vasculares

Muito rara: hipertensão, vasculite.

### - Distúrbios mediastinais, torácico e respiratório

Rara: asma (incluindo dispneia).

Muito rara: pneumonite.

### - Distúrbios do trato gastrointestinal

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

Rara: gastrites, sangramento gastrointestinal, hematêmese, diarreia sanguinolenta, melena, úlcera gastrointestinal (com ou sem sangramento, estenose gastrointestinal ou perfuração, podendo conduzir a peritonite).

Muito rara: colites (incluindo colite hemorrágica e exacerbação da colite ulcerativa ou doença de Crohn), constipação, estomatite aftosa, 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 dos tecidos subcutâneos

Comum: *rash*.

Rara: urticária.

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

### - Distúrbios urinários e renais

Muito rara: lesão renal aguda (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 em relação a um pequeno aumento do risco de eventos aterotrombóticos (ex., infarto do miocárdio), associado ao uso de diclofenaco, particularmente em doses elevadas (150 mg por dia) e durante tratamento a longo prazo (vide "Advertências e precauções").

#### Efeitos visuais

Distúrbios visuais, tais como deficiência visual, visão borrada ou diplopia, parecem ser efeitos da classe AINEs e são geralmente reversíveis com a descontinuação. Um mecanismo provável para os distúrbios visuais é a inibição da síntese das prostaglandinas e outros compostos relacionados que alteram a regulação do fluxo sanguíneo da retina resultando em potenciais alterações da visão. Se estes sintomas ocorrem durante o tratamento com diclofenaco, um exame oftalmológico pode ser considerado para excluir outras causas.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal**

## 10. SUPERDOSE

### Sintomas

Não há quadro clínico típico associado a superdose com diclofenaco.

A superdose pode causar sintomas tais como vômito, hemorragia gastrointestinal, diarreia, tontura, zumbido ou convulsões. No caso de intoxicação significativa, insuficiência aguda nos rins e insuficiência no fígado 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 deve ser administrado em casos de complicações tais como hipotensão, insuficiência renal, convulsões, distúrbio gastrointestinal e depressão respiratória.

# Modelo de Bula PROFISSIONAL DE SAÚDE



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 à proteínas e metabolismo extenso.

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

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

### III – DIZERES LEGAIS

Reg. MS 1.4381.0212

Farm. Resp.: Charles Ricardo Mafra

CRF-MG 10.883

#### **Fabricado por:**

**CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.**

Av. Cel. Armando Rubens Storino, 2750 - Pouso Alegre/MG

CEP: 37558-608 - CNPJ: 02.814.497/0002-98

#### **Registrado por:**

**CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.**

Rua Engenheiro Prudente, 121 - São Paulo/SP

CEP: 01550-000 - CNPJ: 02.814.497/0001-07

Indústria Brasileira

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC)

SAC 0800 704 46 47

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



**Modelo de Bula**  
**PROFISSIONAL DA SAÚDE**



**Histórico de alteração para a bula**

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 da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/09/2018	0932184/18-5	10457- SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/09/2018	0932184/18-5	10457- SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/09/2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Para quê este medicamento é indicado?</li> <li>. Como este medicamento funciona?</li> <li>. Quando não devo usar este medicamento?</li> <li>. O que devo saber antes de usar este medicamento?</li> <li>. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?</li> <li>. Como devo usar este medicamento?</li> <li>. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento?</li> <li>. Quais os males que este medicamento pode me causar?</li> <li>. o que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?</li> <li>. Indicações .</li> <li>Resultados de eficácia</li> <li>. Características farmacológicas</li> <li>. Contra – indicações</li> <li>. Advertências e precauções</li> </ul>	VP/VPS	<ul style="list-style-type: none"> <li>. 15 MG/ ML</li> <li>SUS</li> <li>OR CT FR</li> <li>PLAS</li> <li>OPC GOT X 20</li> <li>ML</li> </ul>

**Modelo de Bula**  
**PROFISSIONAL DA SAÚDE**



							<ul style="list-style-type: none"> <li>. Interações medicamentosas</li> <li>. Cuidados de armazenamento do medicamento</li> <li>. Posologia e modo de usar</li> <li>. Reações adversas</li> <li>. Superdose</li> </ul>		
05/05/2020	---	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	05/05/2020	---	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	05/05/2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Inclusão de nova apresentação comercial (50 frascos).</li> <li>. O que devo saber antes de usar este medicamento?</li> <li>. Advertências e precauções</li> <li>. Reações adversas</li> <li>. III – DIZERES LEGAIS</li> </ul>	VP / VPS	. 15 MG/ ML SUS OR CT FR PLAS OPC GOT X 20 ML

Modelo de Bula  
PROFISSIONAL DE SAÚDE



**FLAXXIL**  
**diclofenaco dietilamônio**

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

GEL

11,6 MG/G

# Modelo de Bula

## PROFISSIONAL DE SAÚDE

### I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

#### FLAXXIL

diclofenaco dietilamônio

#### APRESENTAÇÃO

Gel tópico 11,6 mg/ g: embalagem contendo uma bisnaga com 60 g.

#### USO TÓPICO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 14 ANOS

#### COMPOSIÇÃO

Cada grama contém:

diclofenaco dietilamônio.....11,6 mg\*

Excipientes\*\*q.s.p.:.....1 g

\*equivalente a 10 mg de diclofenaco sódico

\*\* álcool isopropílico, carbômer, petrolato líquido, propilenoglicol, trolamina, óleo de eucalipto, macrogol cetosteárilico éter 20, coco-caprilato-caprato, água purificada.

### II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

Flaxxil gel é indicado para o alívio da dor, inflamação, inchaço, tais como:

-Lesões em tecidos moles: traumas em tendões, ligamentos, músculos e articulações, por exemplo, devido a entorses, lesões e contusões ou dores nas costas (lesões esportivas);

-Formas localizadas de reumatismos de tecidos moles: tendinite (por exemplo, cotovelo de tenista), bursite, síndrome ombro-mão e periartropatia.

Para o alívio da dor de osteoartrite de joelhos ou dedos.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Diclofenaco dietilamônio gel 11,6 mg/g reduz o tempo para retorno às atividades normais nos casos de inflamação e dor pós-traumática ou de origem reumática.

Dados clínicos têm demonstrado que o Diclofenaco dietilamônio gel 11,6 mg/g reduz a dor aguda após a aplicação inicial ( $p < 0,0001$  versus placebo). O Diclofenaco dietilamônio gel 11,6 mg/g reduziu em 75% a dor em movimento (POM – pain on movement) após 2 dias de tratamento, enquanto que a diminuição com o gel placebo foi de 23% ( $p < 0,0001$ ). Noventa e quatro por cento (94%) dos pacientes responderam ao Diclofenaco dietilamônio gel 11,6 mg/g após 2 dias de tratamento versus 8% dos pacientes que responderam ao gel placebo ( $p < 0,0001$ ).

Consistentemente, tempo médio para resposta foi de 2 dias para Diclofenaco dietilamônio gel 11,6 mg/g enquanto que para o gel placebo foi de 5 dias ( $p < 0,0001$ ). O alívio da dor e do comprometimento funcional foi alcançado após 4 dias de tratamento com Diclofenaco dietilamônio gel 11,6 mg/g ( $p < 0,0001$  versus o gel placebo).

Devido a base aquosa-alcoólica, Diclofenaco dietilamônio gel 11,6 mg/g também exerce um efeito calmante e refrescante.

#### Referências:

Benson B.E., Hoppu K., Troutman W.G et al. Position paper update: gastric lavage for gastrointestinal decontamination. Clin Toxicol (Phila), 51 (2013), pp. 140-146.

Bouchard, NC. Position paper update: Current Guidelines for Gastrointestinal Decontamination in the ED. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centers and Clinical Toxicologists. J Toxicol Clin Toxicol. 2010.

Brune K. Persistence of NSAIDs at effect sites and rapid disappearance from side-effect compartments contributes to tolerability. Curr Med Res Opin. 2007;23(12):2985-2995.

Brunner M., Dehghanyar P., Seigfried B., Martin W., Menke G., Muller M. Favourable dermal penetration of diclofenac after administration to the skin using a novel spray gel formulation. Br. J. Clin. Pharmacol., 60 (2005), pp. 573-577.

Cryer B, Feldman M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med. 1998;104:413-421.

Davies N.M, Anderson K.E. Clinical pharmacokinetics of diclofenac. Therapeutic insights and pitfalls. Clin. Pharmacokinet., 33 (3) (1997), pp. 184-213.

Elmqvist W.F, Keith K.H, Sawchuk J. Transsynovial drug distribution: synovial mean transit time of diclofenac and other nonsteroidal antiinflammatory drugs. Pharm. Res., 11 (1994), pp. 1689-1699.

Fitzgerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. N Engl J Med 2001;345:433-442.

Gan TJ. Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. CMRO2010;26:1715-1731.

Hinz B, Brune K. Pain and osteoarthritis: new drugs and mechanisms. Curr Opin Rheumatol, 16 (2004), pp. 628-633.

Huntjens D.R, Danhof M, Della Pasqua O.E. Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlations and biomarkers in the development of COX-2 inhibitors. Rheumatology (Oxford), 44 (2005), p. 846.

Kowalski, M.L, Makowska, J. Seven steps to diagnosis of NSAIDs hypersensitivity. Allergy Asthma Immunol Res. 2015;4:312-320.

Liauw H, Waiter S, Lee L, Ku E. Effects of diclofenac on synovial eicosanoid product formation in arthritic patients. Abstract. Journal of Clinical Pharmacology 25: 456, 1985.

Mitchell J.A, Akaraseenont P, Thiemermann C, Flower R.J, Vane J.R. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. Proc Natl Acad Sci U S A 1993;90:11693-11697.

Quirarte J, Blanco C, Delgado J, Ortega N, Alcántara M, Castillo R et al. Challenge-based clinical patterns of 223 Spanish patients with nonsteroidal anti-inflammatory-drug-induced-reactions. J Investig Allergol Clin Immunol 2007;17:182-188.

Sioufi A, Pommier F, Boschet F et al. Percutaneous absorption of diclofenac in healthy volunteers after single and repeated topical application of diclofenac Emulgel. Biopharm Drug Disp 1994; 15: 441-9.

# Modelo de Bula

## PROFISSIONAL DE SAÚDE

Taneja A, Oosterholt S.P, Danhof M, Della Pasqua O. Biomarker exposure-response relationships as the basis for rational dose selection: lessons from a simulation exercise using a selective COX-2 inhibitor. *J. Clin. Pharmacol.*, 56 (2016), pp. 609-621.

Todd P.A, Sorkin E.M. Diclofenac sodium. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs*, 35 (1988), pp. 244-285.

Vale, J.A, Kulig, K. Position paper: gastric lavage. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42:933-943.

Van Erk, M, Wopereis, S, Rubingh, C et al. Insight in modulation of inflammation in response to diclofenac intervention: a human intervention study. *BMC Medical Genomics*, 3 (2010), 5.

Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclooxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96 (1999), pp. 7563-7568.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: produto tópico para dor nas articulações e dor muscular. Anti-inflamatório tópico, não esteroidal, para uso tópico. (ATC M02AA15).

#### Mecanismo de ação e efeitos de farmacodinâmica:

O diclofenaco é um potente anti-inflamatório não-esteroidal (AINE) com efetivas propriedades analgésica, anti-inflamatória e antipirética, que exerce seus efeitos terapêuticos principalmente pela inibição da síntese de prostaglandinas através da ciclooxigenase 2 (COX-2).  
diclofenaco dietilamônio gel é um medicamento anti-inflamatório e analgésico elaborado para aplicação tópica.  
Em inflamações e dores de origem traumática ou reumática, diclofenaco dietilamônio gel alivia a dor e diminui o inchaço.

#### Farmacocinética

**Absorção:** a quantidade de diclofenaco absorvido pela pele é proporcional ao tamanho da área tratada e depende tanto da dose total aplicada e do grau de hidratação da pele.

Foi quantificada cerca de 6% da dose de diclofenaco após aplicação tópica de 2,5 g de Diclofenaco dietilamônio gel 11,6 mg/g em 500 cm<sup>2</sup> de pele, determinada pela eliminação renal total, comparada com o comprimido de diclofenaco de sódio de 50 mg. Uma oclusão por um período de 10 horas leva a um aumento de três vezes na quantidade absorvida de diclofenaco.

**Distribuição:** 99,7% do diclofenaco liga-se às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina (99,4%).

Concentrações de diclofenaco foram medidas no plasma, tecido sinovial e fluido sinovial após a aplicação tópica de diclofenaco dietilamônio gel, em articulações da mão e joelhos. As concentrações plasmáticas máximas são aproximadamente 100 vezes menores do que após a administração oral da mesma quantidade de diclofenaco.

O diclofenaco se acumula na pele que atua como um reservatório, liberando controladamente a droga para os tecidos subjacentes. Deste local, o diclofenaco preferencialmente distribui-se e permanece em tecidos profundos inflamados (como nas articulações), em vez de permanecer na corrente sanguínea, onde é encontrado em concentrações 20 vezes maiores do que no plasma.

**Metabolismo:** a biotransformação do diclofenaco envolve principalmente hidroxilações simples e múltiplas, seguidas pela glucuronidação, e parcialmente, a glucuronidação da molécula intacta.

**Eliminação:** O diclofenaco e seus metabolitos são excretados principalmente pela urina. O clearance sistêmico total do diclofenaco do plasma é 263 ± 56 mL/min. A meia-vida terminal plasmática é de 1-2 horas. Quatro dos metabolitos, incluindo os dois ativos, também têm meias-vidas plasmáticas curtas de 1-3 horas. Um dos metabolitos, o 3'-hidroxi-4'-metoxi-diclofenaco tem uma meia-vida maior, mas é virtualmente inativo.

**Populações especiais:** Insuficiência renal e hepática: não é esperado o acúmulo de diclofenaco e de seus metabolitos em pacientes que sofrem de insuficiência renal. Nos pacientes com hepatite crônica ou com cirrose não descompensada, a cinética e o metabolismo do diclofenaco são as mesmas que nos pacientes sem doença hepática.

**Informação Pré-Clínicas:** Estudos pré-clínicos dos estudos de toxicidade de dose aguda e doses repetidas, bem como os estudos de genotoxicidade e carcinogenicidade com diclofenaco não revelaram nenhum risco específico para humanos, nas doses terapêuticas recomendadas. O diclofenaco tópico foi bem tolerado em diversos estudos e não demonstrou potencial para fototoxicidade ou sensibilidade da pele.

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade conhecida ao diclofenaco ou a qualquer componente da formulação. O diclofenaco dietilamônio gel é também contraindicado a pacientes nos quais crises de asma, angioedema, urticária ou rinite aguda são desencadeadas por ácido acetilsalicílico ou por outras substâncias anti-inflamatórias não esteroidais (AINES) como ibuprofeno e aspirina. O diclofenaco dietilamônio gel tem uso contraindicado durante o último trimestre de gravidez.

Categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas: D

**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

A probabilidade de efeitos adversos sistêmicos (aqueles associados ao uso de formas sistêmicas de diclofenaco) devem ser consideradas se o diclofenaco tópico for usado em doses mais elevadas ou por um período de tempo mais longo que o recomendado (vide item Posologia e Modo de Usar).

O diclofenaco tópico deve ser aplicado somente sobre a pele intacta e não doente, sem feridas abertas ou escoriações. Evitar o contato do produto com os olhos e as membranas mucosas; o medicamento não deve ser ingerido. Interrompa o tratamento se ocorrerem erupções cutâneas após a aplicação do produto.

O diclofenaco tópico pode ser usado com bandagens não oclusivas, mas não deve ser utilizado com bandagens que não permitam a passagem do ar.

#### Informações sobre os excipientes:

Diclofenaco dietilamônio gel contém propilenoglicol que em algumas pessoas por causar irritação leve e localizada na pele.

#### Fertilidade:

Não existem dados disponíveis sobre o uso de formulações tópicas de diclofenaco e os seus efeitos na fertilidade em seres humanos.

#### Gravidez

Não há dados suficientes sobre o uso do diclofenaco em mulheres grávidas. O diclofenaco deve ser utilizado durante os dois primeiros trimestres da gravidez apenas se os benefícios esperados justificarem o potencial risco ao feto. Assim como outros anti-inflamatórios não esteroidais, o uso do diclofenaco durante o terceiro trimestre de gravidez é contraindicado devido a possibilidade de inércia uterina, insuficiência renal no feto com



# Modelo de Bula

## PROFISSIONAL DE SAÚDE

oligoidrâmnio e/ou fechamento prematuro do ducto arterioso.

### Lactação:

Não se sabe se o diclofenaco tópico é excretado no leite materno. O diclofenaco deve ser utilizado durante a lactação apenas se os benefícios esperados justificarem o potencial risco ao recém-nascido. Se houverem razões convincentes para usar diclofenaco, o medicamento não deve ser aplicado nos seios nem usado em uma dosagem mais elevada ou por período mais longo do que o recomendado.

### Pacientes idosos:

A dosagem usual para adultos pode ser utilizada por idosos.

A aplicação tópica do diclofenaco não exerce influência na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Uma vez que a absorção sistêmica do diclofenaco a partir da aplicação tópica do gel é muito baixa, interações são improváveis.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

FLAXXIL gel deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Protegido da luz e umidade.

**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.**

Características do produto:

Gel branco, homogêneo, com odor característico de eucalipto.

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

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso exclusivamente tópico para adultos e crianças acima de 14 anos de idade.

Os pacientes devem consultar um médico se os sintomas não melhorarem ou se houver piora em 7 dias do início do tratamento.

O medicamento deve ser aplicado sobre a região afetada, 3 a 4 vezes ao dia, massageando suavemente a pele. A quantidade necessária depende da extensão da área dolorida: 2 a 4 g (quantidade variando do tamanho de uma cereja a uma noz) de diclofenaco dietilamônio gel 11,6 mg/g são suficientes para tratar uma área de cerca de 400-800 cm<sup>2</sup>. Após a aplicação, as mãos devem ser lavadas, a menos que sejam o local tratado

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas classificam-se de acordo com a frequência, primeiramente as mais frequentes, utilizando-se a seguinte convenção: muito comuns (>1/10); comuns (>1/100 e ≤1/10); incomuns (>1/1.000 e ≤1/100); raras (>1/10.000 e ≤1/1.000) e muito raras (≤1/10.000).

Em cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

- Comuns (>1/100 e ≤1/10): dermatite (incluindo dermatite de contato), erupções cutâneas, eritema, eczema e prurido.

- Raras (>1/10.000 e ≤1/1.000): dermatite bolhosa.

- Muito raras: (>1/10): erupção cutânea pustular, angioedema, hipersensibilidade (incluindo urticária), asma, reação de fotossensibilidade.

**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

A baixa absorção sistêmica do diclofenaco tópico torna a superdosagem muito improvável. No entanto, reações adversas similares as observadas após overdose de diclofenaco oral, podem ser observadas se diclofenaco dietilamônio gel é ingerido (1 unidade de 100 g de diclofenaco dietilamônio gel 11,6 mg/g contém o equivalente a 1 g de diclofenaco sódico).

No caso de ingestão acidental, resultando em significantes eventos adversos sistêmicos, terapias normalmente adotadas para o tratamento de envenenamento com medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais devem ser utilizadas.

Para a gestão da superdosagem deve-se seguir as recomendações ou indicações clínicas do Centro de Assistência Toxicológica.

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

## III – DIZERES LEGAIS

Reg. MS: 1.4381.0212

Farm. Resp.: Charles Ricardo Mafra

CRF-MG 10.883

### **Fabricado por:**

**CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.**

Av. Cel. Armando Rubens Storino, 2750 - Pouso Alegre/MG

CEP: 37558-608 - CNPJ: 02.814.497/0002-98

### **Registrado por:**

**CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.**

Rua Engenheiro Prudente, 121 - São Paulo/SP

CEP: 01550-000 - CNPJ: 02.814.497/0001-07

Indústria Brasileira

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC)

SAC 0800 704 46 47

**Modelo de Bula**  
**PROFISSIONAL DE SAÚDE**



Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.





Modelo de Bula  
PROFISSIONAL DE SAÚDE

Histórico de alteração para a bula

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 da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/09/2018	0932184-18-5	10459- GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/09/2018	0932184-18- 5	10459- GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/09/2018	. Para quê este medicamento é indicado? . Como este medicamento funciona? . Quando não devo usar este medicamento? . O que devo saber antes de usar este medicamento? . Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? . Como devo usar este medicamento? . O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? . Quais os males que este medicamento	VP/VPS	. 10 MG/G GEL CT BG PLAS AL OPC X 60 G

**Modelo de Bula**  
**PROFISSIONAL DE SAÚDE**

							<ul style="list-style-type: none"> <li>pode me causar?</li> <li>. o que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?</li> <li>. Indicações</li> <li>. Resultados de eficácia</li> <li>. Características farmacológicas</li> <li>. Contra – indicações</li> <li>. Advertências e precauções</li> <li>. Interações medicamentosas</li> <li>. Cuidados de armazenamento do medicamento</li> <li>. Posologia e modo de usar</li> <li>. Reações adversas</li> <li>. Superdose</li> </ul>		
01/11/2018	1051173/18-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/11/2018	1051173/18-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/11/2018	Atualização de todos os itens das bulas com exceção dos dizeres legais	VP/VPS	. 10 MG/G GEL CT BG PLAS AL OPC X 60 G
23/05/2019	0464479/19-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/05/2019	0464479/19-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de	23/05/2019	Identificação do medicamento. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este	VP/VPS	. 10 MG/G GEL CT BG PLAS AL OPC X 60 G



**Modelo de Bula**  
**PROFISSIONAL DE SAÚDE**

					Texto de Bula – RDC 60/12		medicamento?		
--	--	--	--	--	------------------------------	--	--------------	--	--