

991 1355



diclofenaco sódico

Medicamento genérico N.º **9,787**, de **1999**.

APRESENTAÇÃO

Solução injetável 75mg/ml.
Embalagem contendo 100 ampolas com 3ml.

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada 3ml da solução injetável contém:

diclofenaco sódico.....	75mg
Veículo q.s.p.....	3ml

Excipientes: água para injetáveis, álcool benzílico, benzetolol de sódio, hidróxido de sódio, nitrato e propilglicol.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

LINDICAÇÕES

Este medicamento está indicado para o tratamento de:

- exacerbação de formas degenerativas e inflamatórias de reumatismo: artrite reumatoide, espondilite anquilosante, osteoartrite, espondilite, síndrome dolorosa da coluna vertebral, transtorno mio-articular;
- crises agudas de gota;
- crises renais e biliares;
- uso pós-operatório e pós-traumático e edema.

2.RESULTADOS DE EFICÁCIA

O diclofenaco sódico é um produto bem estabelecido.

O diclofenaco sódico tem efeito efetivo especialmente na dor relativa à inflamação tecidual. Estudos demonstram a diminuição do consumo de narcóticos devido ao decréscimo de doses pós-operatórias, quando 75mg de diclofenaco sódico é administrado, por via intramuscular, uma ou duas vezes ao dia, ou a mesma dose, por via endovenosa, em infusão de 5mg/hora. O diclofenaco sódico – entérico e comprimidos - é efetivo na supressão dos sinais de inflamação pós-operatória, especialmente de cirurgia dentária. Três doses diárias de diclofenaco, 50mg, aliviam as dores de diversos tipos de dentes tratados quando comparadas ao placebo em estudo multicêntrico, duplo-cego com 229 pacientes. Síndromes dolorosas da coluna têm sua intensidade diminuída quando tratada com diclofenaco sódico, como demonstrou estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego entre 227 pacientes. Formas degenerativas e inflamatórias de reumatismo podem ser tratadas por diclofenaco. Estudos controlados por placebo demonstram que o diclofenaco age no tratamento de artrite reumatoide com doses diárias de 75 a 200mg. A eficácia de comprimidos de liberação lenta de diclofenaco foi avaliada entre 414 pacientes com distúrbios reumáticos, incluindo reumatismo na articular. Observou-se resposta terapêutica satisfatória em 89,4% dos pacientes no 10º dia de tratamento e de 94,7% no 20º dia. No tratamento de osteoartrite, segundo revisão da literatura interacional (n=15.000), 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 dor menstrual,

1986; 80(suppl 4B):53-57.

20. Manu G & Frank M. Diclofenac-Na bei ankylosierender spondylitis. Forstch Med 1997; 95:1706.

21. Nahir AM & Scharf Y: A comparative study of diclofenac and salutaris in ankylosing spondylitis. Rheumatol Rehabil 1980; 19:193-198.

22. 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.

23. Calabro JJ: Efficacy of diclofenac in ankylosing spondylitis. Am J Med 1986; 80(suppl 4B):6-8.

24. McKenna F: Efficacy of diclofenac/misoprostol vs diclofenac in the treatment of ankylosing spondylitis. Drugs 1993; 45(suppl):24-30.

25. Rihlman R, Wasiljoki E & Pullinen MO: Treatment of primary dysmenorrhea with piroxicam sodium. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1991; 12:189-194.

26. Jaganmou C, Carrington B & Silkstrom B: Diclofenac in the treatment of primary dysmenorrhea. Curr Ther Res 1981; 30:612-619.

27. Gilbert JW, Harsten AS & Stahl LB: Preoperative diclofenac sodium reduces post-operative pain. Can J Anaesth 1993; 40:406-408.

28. Holman RM & Celinka E: Valium in the treatment of acute gout - a double-blind trial in general practice, in Chiswell RJ & Birdwood GFB (eds). Current Themes in Rheumatology. Candescent Report, in Chiswell RJ & Birdwood GFB (eds). Current Themes in Rheumatology. Candescent Report, 1991; pp14-15.

29. Akkrivadis EA, Hatzigavril M, Kapriou D et al: Treatment of biliary colic with diclofenac: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Gastroenterology 1997; 113:225-231.

30. Broggini M, Corbetta E, Grossi E et al: Diclofenac sodium in biliary colic: a double-blind trial. Br Med J 1984; 289:1082.

31. Lundman S, Tveit E & Kral JG: Prostaglandin synthase inhibition by diclofenac-Na in biliary pain (abstract). Eur J Clin Invest 1983; 13:A1.

32. Thornell E, Jansson K, Kral JG et al: Inhibition of prostaglandin synthesis as a treatment for biliary pain. Lancet 1979; 1:584.

33. Lindman S, Vedin R, Vachysman S & Sankaranarayanan A: Oral diclofenac sodium in the treatment of acute renal colic: a prospective randomized study. Clin Trials J 1990; 27:295-300.

34. Lundman SO, Wahlmanr LA, Leisner KH et al: Prostaglandin-synthase inhibition with diclofenac sodium in treatment of renal colic: comparison with use of a narcotic analgesic. Lancet 1982; 1:1096-1097.

35. Vignoni A, Fierro A, Morenichi G et al: Diclofenac sodium in uteretal colic: a double-blind comparison trial with placebo. J In Med Res 1983; 11:303-307.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

Mecanismo de ação: Este medicamento contém diclofenaco sódico, substância não esteroidal, com ação sobre os protoprotéidos anti-reumáticos, anti-inflamatória, analgésica e antipéptica. A ação da biossíntese de prostaglandinas, 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 sódico in vitro não suprime a biossíntese de prostaglandinas na cartilagem, em concentrações equivalentes às concentrações atingidas no homem.

Farmacodinâmica: Em doenças reumáticas, as propriedades anti-inflamatória e analgésica de diclofenaco fazem com que seja resposta clinicaz, caracterizada por acalmado alívio de sinais e sintomas, como dor em repouso, dor ao movimento, rigidez matinal e inflamação das

articulações, bem como melhora funcional. Em condições inflamatórias pós-operatórias e pós-traumáticas, o diclofenaco alivia rapidamente tanto o dor espontânea quanto a relacionada ao movimento e diminui o inchaço inflamatório e o edema do ferimento. Estudos clínicos demonstraram que diclofenaco sódico também exerce um pronunciado efeito analgésico na dor moderada e na grave de origem não reumática, atingindo doses de 15 a 30 minutos. Quando usado concomitantemente com opiáceos, para tratamento de dor pós-operatória, o diclofenaco sódico injetável reduz significativamente a necessidade de opiáceos.

O diclofenaco sódico injetável é particularmente adequado para o tratamento inicial de doenças reumáticas inflamatórias e degenerativas, bem como para o tratamento de estados dolorosos causados por inflamação de origem não reumática.

Farmacocinética

Absorção: Após a administração de 75mg de diclofenaco por injeção intramuscular, a absorção é mediada e o pico médio das concentrações plasmáticas de 2,9mg/ml (86nmol/L) são atingidos aproximadamente 20 minutos.

Quando 75mg de diclofenaco são administrados como infusão intravenosa, até 2 horas, o pico médio das concentrações plasmáticas é cerca de 1,9mg/ml (5,9nmol/L). Infusões mais curtas resultam em picos mais altos de concentração plasmática, enquanto infusões mais longas proporcionam concentrações em platô proporcionalmente à velocidade de infusão, após 1 a 4 horas. As concentrações plasmáticas reduzem-se rapidamente, uma vez que os picos tenham sido atingidos após injeção intramuscular ou administração de comprimidos gastroresistentes. A área sob a curva (AUC), após administração intravenosa ou intramuscular, de cerca de 2 vezes a AUC, após administração oral ou retal, porque cerca de metade da substância ativa é metabolizada durante a primeira passagem através do fígado (efeito de "primeira passagem"), quando administrada via oral ou retal.

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

Eliminação: O diclofenaco penetra no fluido sinovial, onde as concentrações máximas são medidas de 2-4 horas após serem atingidos os valores de pico plasmáticos. A meia-vida aparente de eliminação do fluido sinovial é de 3-6 horas. Duas horas após atingidos os valores de pico plasmáticos, as concentrações da substância ativa já são mais altas no fluido sinovial que no plasma, permanecendo mais altas por até 12 horas.

Biotransformação/metabolismo: A biotransformação do diclofenaco ocorre parcialmente por glucuronidação da molécula intacta, mas principalmente por hidrólise e metoxilação sélica, e múltipla, resultando em vários metabólitos fenólicos (3-hidróxi-, 4-hidróxi-, 5-hidróxi-, 4'-S-hidróxi- e 3'-hidróxi-4'-metoxi-diclofenaco), a maioria dos quais se convertem a conjugados glucuronídeos. Das duas moléculas fenólicas são biologicamente ativos, mas em extensão muito menor que o diclofenaco.

Eliminação: O clearance (depração) sistêmico total do diclofenaco do plasma é de 263 ± 56ml/min (valor médio ± DP). A meia-vida terminal no plasma é de 1-2 horas. Quatro dos metabólitos, incluindo os dois AINEs, incluindo diclofenaco, podendo ocorrer a qualquer momento durante o tratamento com ou sem sintomas de alergia 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 diclofenaco sódico, o tratamento deve ser descontinuado.

Assim como com outros AINEs, incluindo diclofenaco, acompanhamento médico rigoroso é imprescindível e deve-se ter cautela particular quando prescrever diclofenaco sódico a pacientes com sintomas indicativos de distúrbios gastrointestinais ou histórico sugestivo de ulceração digestiva 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

Insuficiência renal: Em pacientes com insuficiência renal não se pode inferir a partir da cinética de dose única, o estímulo da substância ativa incluindo quando se aplica o esquema normal de dose. A um clearance (depração) de creatinina < 10ml/min, os níveis plasmáticos de steady-state (estado de equilíbrio) calculados dos hábitos metabólicos 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 hepática 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, carcinogenicidade com diclofenaco revelaram que diclofenaco nas doses terapêuticas recomendadas não causa nenhum dano específico para humanos.

Para mais informações, vide "Reações, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo".

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para:

- hipersensibilidade conhecida a substância ativa, ao metabossalito de sódio ou a qualquer outro componente da formulação (vide "Advertências e precauções" e "Reações adversas");
- Úlceras gástricas ou intestinais ativas, sangramento ou perfuração;
- Insuficiência cardíaca grave (vide "Advertências e precauções" e "Reações adversas").

No último trimestre de gravidez (vide "Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo").

- No último trimestre de gravidez (vide "Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo");
- Insuficiência hepática;
- Insuficiência cardíaca grave (< 15ml/min/1,73m²);

- Como outros agentes anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), diclofenaco sódico também é contraindicado em pacientes nos quais o uso de ácido acetilsalicílico ou outros AINEs pode provocar asma, angiodema, urticária ou rinite aguda (isto é, reatividade cruzada indolizada por AINEs) (vide "Advertências e precauções" e "Reações adversas").

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

Este medicamento é contraindicado para uso em 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 alergia 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 diclofenaco sódico, o tratamento deve ser descontinuado.

Assim como com outros AINEs, incluindo diclofenaco, acompanhamento médico rigoroso é imprescindível e deve-se ter cautela particular quando prescrever diclofenaco sódico a pacientes com sintomas indicativos de distúrbios gastrointestinais ou histórico sugestivo de ulceração digestiva 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.

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 prótons) deve ser considerada, a menos que os 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 medicamentos concomitantes que podem aumentar o risco de ulceração ou sangramento, como por exemplo, corticóides sistêmicos, anticoagulantes, agentes antiplaquetários ou inibidores seletivos da recombinação serotonin recombinante-cidado especial ou ao diclofenaco sódico (vide "Interações medicamentosas").

Acompanhamento médico estrito e cauteloso devem ser exercidos em pacientes com risco de ulceração ou sangramento, como por exemplo, corticóides sistêmicos, anticoagulantes, agentes antiplaquetários ou inibidores seletivos da recombinação serotonin recombinante-cidado especial ou ao diclofenaco sódico (vide "Interações medicamentosas").

O AINEs, incluindo o diclofenaco, podem estar associados ao aumento do risco de vazamento da anastomose gastrointestinal. Recomendado o acompanhamento médico cuidadoso e cauteloso ao usar diclofenaco sódico após cirurgia gastrointestinal.

Efeitos cardiovasculares: O tratamento com AINEs, incluindo o diclofenaco, particularmente em doses elevadas e em períodos prolongados, pode ser associado com um pequeno aumento do risco de eventos tromboticos cardiovasculares graves (incluindo infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral).

O tratamento com diclofenaco sódico 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 significativos para doença cardiovascular (ex.: hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus e tabagismo) devem ser tratados com diclofenaco sódico só depois de cuidadoso avaliação e apenas em doses ≤ 100mg ao dia, quando o tratamento com diclofenaco sódico injetável continuar, por exemplo, com outras formas farmacêuticas de diclofenaco sódico, 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 inicial com diclofenaco sódico injetável continuar, por exemplo, com outras formas farmacêuticas de diclofenaco sódico, por mais de 4 semanas. Os pacientes devem estar atentos para os sinais e sintomas de eventos arteriomobilizáveis sérios (ex.: dor no peito, falta de ar, fraqueza, falta arrotada), 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 o tratamento prolongado com diclofenaco sódico, assim como com outros AINEs, é recomendado o monitoramento do hemograma. Assim como outros AINEs, diclofenaco sódico pode inibir temporaneamente a agregação plaquetária. Os pacientes com distúrbios hematológicos devem ser cuidadosamente monitorados.

Efeitos respiratórios (sem 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 à sinusite alérgica como rinites), reações devido aos AINEs como exacerbação da asma (chamada como intolerância a analgésicos) asma induzida por aspirina), edema de Quincke ou urticária, são mais frequentes que em outros pacientes. Desta forma, recomenda-se precaução especial para estes pacientes

(pacienta para emergência). Esta recomendação aplica-se também a pacientes alérgicas a outras substâncias, como por exemplo, sangramento de reações cutâneas, prurido ou urticária.

Efeitos hepatobiliares: Acompanhamento médico estrito é necessário quando prescrito diclofenaco sódico 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 diclofenaco sódico deve ser considerada, a menos que os pacientes que precisam usar concomitantemente 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.: icterícia, itchy), diclofenaco sódico deve ser descontinuado. Hepatite pode ocorrer com o uso de diclofenaco sem sintomas pré-existent.

Deve-se ter cautela ao administrar diclofenaco sódico a pacientes com porfiria hepática, uma vez que o medicamento pode desencadear uma crise.

Reações cutâneas: Reações cutâneas ativas, algumas delas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, foram relatadas muito raramente associadas ao uso de AINEs, incluindo diclofenaco sódico (vide "Reações adversas"). Os pacientes aparentemente sem 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. Os pacientes com diclofenaco sódico deve ser descontinuado no primeiro aparecimento de rash cutâneo, mesmo que qualquer outro sinal de hipersensibilidade. Assim como com outros AINEs, reações alérgicas incluindo reações anafiláticas/anafiláticas, podem também ocorrer em casos raras com diclofenaco, sem exposição prévia ao medicamento.

Efeitos reiais: Como retenção de líquidos e edema foram reportados em associação à terapia com AINEs, incluindo diclofenaco, deve ser dada atenção especial a pacientes com deficiência da função cardíaca ou renal. Em caso de hipertensão, pacientes idosos, pacientes sob tratamento concomitante com diuréticos ou outros medicamentos que podem impactar significativamente na função renal e a queles com depleção substancial do volume extracelular de qualquer origem, por exemplo, nos condições pré ou pós-operatórias no caso de cirurgia de grande porte (vide "Contraindicações"). Nestes casos, ao utilizar diclofenaco sódico, é recomendado o monitoramento da função renal como medida preventiva. A descontinuação do tratamento é seguida pelo reaproveitamento do estado pré-tratamento.

Interações com AINEs: O uso concomitante de diclofenaco sódico com outros AINEs sistêmicos incluindo salicilatos seletivos da COX-2 deve ser evitado devido ao potencial aumento de reações adversas (vide "Interações medicamentosas").

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

Excipientes especiais: O metabossalito de sódio na solução para injeção pode causar reações de hipersensibilidade e broncoespasmo isolados e graves.

Reações no local da injeção: Foram notificadas reações no local da injeção após a administração de diclofenaco sódico por via intramuscular, incluindo resacas no local da injeção e eritema com microbolhas, incluindo reumatismo no local de injeção de Nicotinil (particularmente após administração subcutânea inadvertida). A seleção apropriada da agulha e a técnica de injeção devem ser seguidas durante a administração IM de diclofenaco sódico (vide "Posologia e modo de usar").

Pacientes idosos: Recomendado-se precaução em idosos por motivos médicos básicos, especialmente em pacientes idosos debilitados ou aqueles com histórico pós-operatório.

Crianças e adolescentes: devido a sua idade, diclofenaco sódico injetável não é indicado para pacientes abaixo de 18 anos de idade.

Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo

Gravidez:

991 1355



- Resumo de risco

Não há dados suficientes sobre o uso de diclofenaco em mulheres grávidas. 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. Demonstra-se que o diclofenaco atravessa a barreira placentária em humanos. O uso de AINEs, incluindo diclofenaco, pode causar náuseas, vômitos, fechamento prematuro do canal arterial fetal e insuficiência renal fetal (verando o oligodrâmnio). Por causa desses riscos, o diclofenaco sóico não deve ser usado nos 2 primeiros trimestres de gravidez a não ser que o benefício espere para mãe/jatificado o risco potencial para o feto. Além disso, diclofenaco sóico não deve ser utilizado durante o terceiro trimestre de gravidez (ver "Contraindicações").

Em estudos de reprodução animal, nenhuma evidência de teratogenicidade foi observada em camundongos, ratos ou coelhos que receberam diclofenaco diariamente durante o período de organogênese em doses até aproximadamente 0,41, 0,41 e 0,81 vezes, respectivamente, a dose humana máxima recomendada (DIMR) de diclofenaco sóico, apesar da presença de toxicidade materna e fetal (vide "Dados em animais").

Considerações clínicas

Reações adversas a medicamentos fatais

Fechamento Prematuro do Canal Arterial Fetal Assim como com outros AINEs, o uso de diclofenaco durante o terceiro trimestre de gravidez é contraindicado devido à possibilidade de fechamento prematuro do canal arterial fetal (vide "Contraindicações").

Oligodrâmnio/Insuficiência Renal Fetal: O risco de insuficiência renal fetal em oligodrâmnio subsequente foi observado quando AINEs (incluindo diclofenaco) foram usados a partir da 20ª semana de gravidez.

Se for necessário um AINE desde a 20ª semana de gestação até ao final do 2º trimestre, limitar a utilização à dose efetiva mais baixa e à duração mais curta possível (vide "Posologia e Modo de Usar"). Se o tratamento com diclofenaco sóico se estender por mais de 48 horas, considerar o monitoramento com ultrassonografia para oligodrâmnio. Se ocorrer oligodrâmnio, descontinuar diclofenaco sóico e ficar acompanhamentos de acordo com a prática clínica.

Trabalho de parto ou parto: Não há estudos sobre o efeito de diclofenaco sóico durante o trabalho de parto ou parto. Tal como acontece com outros AINEs, a utilização de diclofenaco durante o terceiro trimestre de gravidez é contraindicada devido à possibilidade de injeção uterina (vide "Contraindicações"). Em estudos com animais, os AINEs, incluindo o diclofenaco, inibem a síntese de prostaglandinas, causam atraso no parto e aumentam a incidência de natimortos.

Dados

Dados em humanos

Fechamento Prematuro do Canal Arterial Fetal

A literatura publicada relata que o uso de AINEs durante o terceiro trimestre de gravidez pode causar fechamento prematuro do canal arterial fetal.

Oligodrâmnio/Insuficiência Renal Fetal

Estudos publicados e relatórios pós-comercialização demonstram o uso materno de AINEs em cerca de 20 semanas de gestação ou mais tarde na gravidez associada a insuficiência renal fetal levando a oligodrâmnio. Esses resultados adversos não observados, em média, após dias a semanas de tratamento, embora oligodrâmnio tenham sido relatados com pouca frequência tão logo 48 horas após o início dos AINEs. Em muitos casos, mas não em todos, a diminuição do líquido amniótico foi transitoria e revertida com a suspensão da droga.

Dados em animais

Estudos reprodutivos e de desenvolvimento em animais demonstraram que a administração de diclofenaco durante o organogênese não produziu teratogenicidade apesar da indução de toxicidade materna e fetal em camundongos em doses orais de até 20mg/kg/dia (0,41 vezes a

dose humana máxima recomendada (DIMR) de diclofenaco sóicoo, 200mg/dia, com base na comparação da área de superfície corporal (ASC), e em ratos e coelhos em doses orais de até 10 mg/kg/dia (0,41 e 0,81 vezes, respectivamente, a DIMR com base na comparação da ASC).

Em um estudo no qual ratas grávidas receberam oralmente 2 ou 4mg/kg de diclofenaco (0,08 e 0,16 vezes a DIMR com base na ASC) desde o 19º dia de gestação até o 21º dia de lactação, foi observada mortalidade materna significativa (causada por deterioração gastrointestinal e peritonite). Essas doses maternas tóxicas foram associadas a distocia, gestação prolongada, retardio do crescimento intramaterno e eliminação da sobrevivência fetal.

A administração de AINEs (incluindo diclofenaco) inibiu a ovulação no coelho e a implantação e placentação no rato, e levou ao fechamento prematuro do canal arterial fetal.

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

Resumo de risco

Assim como outros AINEs, pequenas quantidades de diclofenaco passam para o leite materno.

Desta forma, diclofenaco sóico não deve ser administrado durante a amamentação para evitar efeitos indesejáveis na criança.

Dados em humanos: O diclofenaco foi detectado em baixa concentração (100ng/mL) no leite materno em uma lactante tratada oralmente com um sal de diclofenaco (150mg/dia). A dose estimada ingerida por uma criança que consome leite materno é equivalente a 0,03mg/kg/dia.

Mulheres e homens com potencial reprodutivo

Fertilidade feminina: Assim como outros AINEs, o uso de diclofenaco sóico 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 diclofenaco sóico deve ser considerada.

Fertilidade masculina: Não há dados em humanos sobre o efeito de diclofenaco sóico na fertilidade masculina. O diclofenaco administrado a ratos machos e fêmeas a 4mg/kg/dia (aproximadamente 1/6 vezes a DIMR com base na superfície ASC) não afetou a fertilidade. **Habilidade de dirigir e/ou operar máquinas:** Um comprovou que o uso de diclofenaco sóico afeta a capacidade de dirigir, operar máquinas ou fazer outras atividades que requerem atenção especial.

Atenção: diclofenaco sóico injetável deve ser aplicado exclusivamente no glúteo. Não injetar no braço.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações a seguir incluem aquelas observadas com diclofenaco sóico injetável e/ou outras formas farmacêuticas contendo diclofenaco.

Interações observadas a serem consideradas
Inibidores da CYP2C9: recomenda-se precaução ao preservar diclofenaco com inibidores da CYP2C9 (tais como varicoxamol), o que poderia resultar em um aumento significativo nas concentrações de risco plasmático a exposição ao diclofenaco.

Ilio: 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 (ex.: betabloqueadores, inibidores da ECA).

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").

diclofenato e trametolol: diclofenaco, assim como outros AINEs, pode aumentar a toxicidade aos rins, causada pela ciclooxigenase e tromboxino, 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 ciclooxigenase ou tromboxino; **medicamentos comestíveis por causa hipertensão:** o tratamento concomitante com diuréticos populadores de potássio, ciclooxigenase, tromboxino ou tromboxina podem ser associados com o aumento dos níveis séricos de potássio, que deve ser monitorado frequentemente (vide "Advertências e precauções");

anticholinérgicos quínicos: houve relatos isolados de convulsões que podem estar associados ao uso concomitante de quinolonas e AINEs. **Interações proibidas a serem consideradas**
outros AINEs e corticoides: a administração concomitante de diclofenaco com outros AINEs sistêmicos ou corticoides, pode aumentar a frequência de efeitos gastrointestinais indesejados (vide "Advertências e precauções");

anticoagulantes e agentes antiplaquetários: deve-se ser cauteloso ao 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 recaptação da serotonina: a administração concomitante com AINEs sistêmicos, incluindo diclofenaco e inibidores seletivos da recaptação da serotonina, pode aumentar o risco de sangramento gastrointestinal (vide "Advertências e precauções");

antibióticos: estudos clínicos têm demonstrado que o diclofenaco pode ser administrado juntamente com agentes antibióticos tais sem influenciar em seus efeitos clínicos. Entretanto, existem relatos isolados de efeitos hipó e hiperglicêmicos, determinando a necessidade de ajuste posológico dos agentes antibióticos 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 combinado com metformina, principalmente em pacientes com insuficiência renal preexistente.

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 cuidado 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;

inibidores da CYP2C9: cautela é recomendada na prescrição de diclofenaco e inibidores da CYP2C9 (tais como a ritonavir), o que poderia resultar em uma diminuição significativa na concentração plasmática e exposição do diclofenaco.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30°C). PROTEGER DA LUZ E

UMIDADE.

Este medicamento tem prazo de validade de 18 meses a partir da data de sua 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.

Características físicas e organolépticas: Solução límpida incolor levemente amarelada com odor característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Passo 1: Posicionamento do ponto (PC) e da ampola

1. Localizar e posicionar o ponto colorido para a injeção oposta ao seu polegar.
2. Segurar no corpo da ampola, deixá-la na posição de aproximadamente 45 graus, observando a localização do ponto colorido.



Passo 2: Posição adequada dos dedos

- **Dedo indicador:** envolve a haste da ampola logo acima do bulbo.
- **Dedo médio:** envolve a haste da ampola logo acima do bulbo.

- **Ponta do dedo polegar:** apoia no estrangulamento (lado oposto do ponto de tinta e a injeção).

2. Puxe a haste para trás (para si mesmo) com o apoio dos dedos indicador e polegar.



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"). A solução injetável não pode ser administrada por mais de 2 dias. Estes cuidados devem ser tomados com a injeção intramuscular, para evitar lesão no nervo ou outro tecido no local da aplicação (podendo resultar em fraqueza muscular, paralisia muscular; hipotensão e embolia cutânea medicamentos (síndrome de Nicolau)).

Como regra, diclofenaco sóico injetável não deve ser misturado com outras soluções injetáveis.

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 cuidado 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;

inibidores da CYP2C9: cautela é recomendada na prescrição de diclofenaco e inibidores da CYP2C9 (tais como a ritonavir), o que poderia resultar em uma diminuição significativa na concentração plasmática e exposição do diclofenaco.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30°C). PROTEGER DA LUZ E

4. A agulha deve ser posicionada perpendicularmente à pele e introduzida profundamente no músculo.

5. Evitar áreas de tecido adiposo abundante, pois o medicamento não deve ser administrado na região subcutânea.

6. É obrigatória a aspiração do êmbolo, após a introdução da agulha, para certificar-se de que não houve perfuração de vaso sanguíneo. Se for aspirado sangue ou se ocorrer dor intensa, interromper imediatamente a aplicação.

7. Aplicar a injeção lentamente.

Estes cuidados devem ser tomados com a injeção intramuscular, para evitar-se lesão no nervo ou outro tecido no local da injeção.

Posologia

População alvo geral: adultos

Geralmente, a dose é de 1 ampola de 75mg por dia, injetada profundamente no quadrante superior externo da região glútea. Não deve ser dado por mais de dois dias, se necessário, o tratamento pode ser continuado com outra apresentação de diclofenaco (vide "Modo de usar"). Excepcionalmente, em casos graves (ex.: colúcia) 2 ampolas de 75mg, espaçadas por um intervalo de algumas horas, podem ser administrada por dia (uma em cada 8h/dia).

Alternativamente, é possível combinar uma ampola de 75mg com outras formas de diclofenaco sóico até a dose máxima de 150mg por dia.

Populações especiais

Insuficiência renal

O diclofenaco sóico é contraindicado a pacientes com insuficiência renal (GFR < 15ml/min/1,73m2) (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 diclofenaco sóico é administrado a pacientes com insuficiência renal (vide "Advertências e precauções").

Insuficiência hepática

O diclofenaco sóico 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 diclofenaco sóico é administrado a pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (vide "Advertências e precauções").

Pacientes pediatros (abaixo de 18 anos de idade)

Devido a sua dosagem, diclofenaco sóico injetável não é indicado para pacientes abaixo de 18 anos de idade.

Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)

Em geral, nenhum ajuste na dose inicial é necessário para pacientes idosos. Entretanto, precaução é indicada por razões médicas básicas, 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 diclofenaco sóico 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 doença cardiovascular, devem ser tratados com diclofenaco sóico somente após avaliação cuidadosa e somente para doses diárias ≤ 100mg, quando o tratamento com diclofenaco sóico injetável de curta duração, por exemplo, com outras formas farmacêuticas de diclofenaco sóico, por mais de 2 semanas (vide "Advertências e precauções").

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas a medicamento de estudos clínicos, relatos espontâneos e casos de literatura estão listados pelo sistema MedDRA de classe de órgão. Dentro de cada classe de órgão, as reações adversas estão ordenadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro:

Dentro de cada grupo de frequência, as reações 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: ≥ 1/100; < 1/100; Incomum: ≥ 1/1.000; < 1/10.000; Rara: ≥ 1/10.000; < 1/100.000; Muito rara: < 1/100.000.

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

-Infecções e infestações: Muito raro: abscesso no local da aplicação.

-Sangue e distúrbios do sistema circulatório: Muito raro: trombocitopenia, leucopenia, anemia (incluindo hemolítica e aplásica) e granulocitose.

-Distúrbios do sistema imunológico: Rara: reações de hipersensibilidade, anafiláticas e anafiláticas (incluindo hipotensão e choque). Muito raro: angioedema (incluindo edema facial).

-Distúrbios psiquiátricos: Muito raro: desorientação, depressão, insônia, pesadelos, irritabilidade, distúrbios psicóticos.

-Distúrbios do sistema nervoso: Comum: cefaleia, tontura. Rara: sonolência. Muito raro: parosmia, distúrbios da memória, convulsões, ansiedade, tremores, meningite asséptica, disgnostia, acidente cerebrovascular.

-Distúrbios oculares: Muito raro: deficiência visual, visão borrada, diplopia.

-Distúrbios do labirinto e do ouvido: Comum: vertigem. Muito raro: zumbido, deficiência auditiva.

-Distúrbios cardíacos: Incomum*: infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, palpitações, dores no peito. Frequentes: Síndrome de Raynaud.

-Distúrbios vasculares: Muito raro: hipertensão, vasculite.

-Distúrbios medulastrial, torácico e respiratório: Rara: asma (incluindo dispnéia). Muito raro: pneumonia.

-Distúrbios do trato gastrointestinal: Comum: náusea, vômitos, diarreia, dispepsia, cólicas abdominais, flatulência, diminuição do apetite.

Rara: gastrites, sangramento gastrointestinal, hematemésis, diarreia sanguinolenta, úlcera gastrointestinal (com ou sem sangramento, estenose gastrointestinal ou perfuração, podendo resultar em peritonite).

Muito raro: colites (incluindo colite hemorrágica, colite isquêmica e exacerbação da colite ulceroativa ou doença de Crohn), constipação, entoraxite, glossite, distúrbios esofágicos, doença intestinal difusa/gástrica, pancreatite.

-Distúrbios hepatolitolícos: Comum: elevação das transaminases.

-Distúrbios hepáticos: Muito raro: hepatite fulminante, necrose hepática, insuficiência hepática.

-Pele e distúrbios dos tecidos conectivos: Comum: rash. Rara: urticária. Muito raro: dermatite bolhosa, eczema, eritema, eritema multifórmes, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell (necrose epidérmica tóxica), dermatite esfoliativa, alopécia, reação de fotossensibilidade, pápula, pápula de Henoch-Schoenlein e prurido.

-Distúrbios urinários e renais: Muito raro: lesão renal aguda (incluindo lesão aguda), hematuria, proteinúria, síndrome nefrótica, nefrite tubulointersticial, necrose papilar renal.

-Distúrbios gerais e no local da administração: Comum: reação no local da aplicação, dor no local da aplicação, rigidez do local da aplicação.

Rara: edema, necrose no local da aplicação.

* A frequência refere-se ao diaário do tratamento a longo prazo com uma dose elevada (150mg por dia).

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS NA EXPERIÊNCIA PÓS-COMERCIALIZAÇÃO (frequência desconhecidas): A seguinte reação adversa ao medicamento foi originada na experiência pós-comercialização com diclofenaco sóico. Como esse reação foi relatada voluntariamente em

uma população de tamanho incerto, não é possível estimar com segurança sua frequência, que é, portanto, categorizada como desconhecida.

-Reação no local da injeção: Embolia cutânea medicamentos (síndrome de Nicolau).

Eventos adversos/indesejados: Dados de meta-análise e farmacovigilânciaológicos apontam em relação a um pequeno aumento do risco de eventos adversos/bolhosos (ex.: infarto do miocárdio), associado ao uso de diclofenaco, particularmente em doses elevadas (150mg 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 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 ocorrerem durante o tratamento com diclofenaco, um exame oftalmológico pode ser considerado para excluir outras causas.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema Vigifed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas: Não há quadro clínico típico associado à superdose com diclofenaco. A superdose pode causar sintomas tais como vômito, hemorragia gastrointestinal, diarreia, tontura, zumbido ou convulsões. No caso de intoxicação significante, 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 caso de complicações tais como hipotensão, insuficiência renal, convulsões, distúrbios gastrointestinais 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.

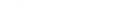
Em caso de intoxicação ligue para 0800 721 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS
M.S. Nº 1.037/03/06
Farm. Resp.: Andréia Cavalcante Silva
CRF-GO nº 2.659

LABORATÓRIO TEUTO BRASILIRO S/A.
CNPJ: 17.159.222/0001-76
V.P. 7-D Módulo 11 Qd. 13 - DAAI
CEP: 75123-140 - Anápolis - GO
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
PROIBIDA VENDA AO COMÉRCIO

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 30/09/2022.



TEUTO COM.BR