diclofenaco sódico

Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmácia

Solução Injetável

25 mg/mL

diclofenaco sódico

"Medicamento genérico, Lei Nº. 9.787, de 1999"

HYPOFARMA

APRESENTAÇÃO

Solução Injetável

Caixa com 100 ampolas de vidro incolor com 3 mL

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução injetável contém:

diclofenaco sódico.....25 mg

Veículo q.s.p.....1 mL

Excipientes: manitol, bissulfito de sódio, hidróxido de sódio, edetato dissódico di-hidratado, álcool benzílico, ácido clorídrico, propilenoglicol e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento está indicado para o tratamento de:

- exacerbação de formas degenerativas e inflamatórias de reumatismo: artrite reumatoide, espondilite anquilosante, osteoartrite, espondilartrite; síndromes dolorosas da coluna vertebral; reumatismo não articular;
- crises agudas de gota;
- cólica renal e biliar;
- dor pós-operatória e pós-traumática, inflamação e edema.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O diclofenaco sódico injetável 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 dores pós-operatórias, quando 75 mg de diclofenaco sódico é administrado, por via intramuscular, uma ou duas vezes ao dia, ou a mesma dose, por via endovenosa, em infusão de 5 mg/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, 50 mg, aliviaram as dores de diversos tipos de danos teciduais quando comparadas ao placebo em estudo multicêntrico, duplo-cego com 229 pacientes.

Síndromes dolorosas da coluna têm sua intensidade diminuída quando tratadas com diclofenaco, 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 demonstraram que o diclofenaco age no tratamento de artrite reumatoide com doses diárias de 75 a 200 mg.

A eficácia de comprimidos de liberação lenta de 100 mg de diclofenaco foi avaliada entre 414 pacientes com distúrbios reumáticos, incluindo reumatismo não 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 internacional (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 dismenorreia, são aliviadas pela administração de diclofenaco sódico entre 75 e 150 mg diários.
No tratamento de crises de gota entre 57 pacientes observou-se alívio da dor após 48 horas de tratamento com diclofenaco injetável.
Estudos abertos e controlados demonstraram que anti-inflamatórios não esteroidais, entre eles o diclofenaco sódico, são efetivos no tratamento da cólica biliar.
A administração de 75 mg de diclofenaco, por via oral, foi efetiva no tratamento de 91% dos pacientes com cólica renal aguda após uma hora, em estudo randomizado prospectivo. O alívio foi observado até 3 horas após a administração. A administração de 50 mg ou 75 mg de diclofenaco intramuscular tem a mesma eficácia do estudo acima, mas com início de ação observado após 30 minutos.

Referências bibliográficas

1. 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.
2. Rhodes M, Conacher I, Morritt G et al: Nonsteroidal antiinflammatory drugs for postthoracotomy pain: a prospective controlled trial after lateral thoractomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103:17-20.
3. Laitinen J & Nuutinen L: Intravenous diclofenac coupled with PCA fentanyl for pain relief after total hip replacement. Anesthesiology 1992; 76:194-198.
4. Anderson SK & al Shaikh BA: Diclofenac in combination with opiate infusion after joint replacement surgery. Anaesth Intensive Care 1991; 19:535-538.
5. Hodsman NB, Burns J, Blyth A et al: The morphine sparing effects of diclofenac sodium following abdominal surgery. Anaesthesia 1987; 42:1005-1008.
6. Casali R, Silvestri V, Pagni AM et al: Effetto analgesico del diclofenac in chirurgia toracica (Italian). Acta Anaest Ital 1985; 36:123-127.
7. Tsuzuki M, Yoshida S, Takata S et al: Clinical trial of GP 45,840-a new analgesic antiinflammatory agent. *Shikai Tenbo* (ProspeTct of Dental Field) 1973; 41:14.
8. Kantor TG: Use of diclofenac in analgesia. *Am J Med* 1986; 80(suppl 4B):64-69.
9. Matthews RW, Scully CM & Levers BG: The efficacy of diclofenac sodium (Volatrol(R)) with and without paracetamol in the control of post-surgical dental pain. *Br Dent* J 1984; 157:357-359.
10. Mayer M & Weiss P: A double-blind trial of the anti-inflammatory and analgesic action of diclofenac sodium following maxillary surgery. *Dtsch Zahnarzt* Z 1980; 35:559-563.
11. Mayer M & Weiss P: Results of an intra-individual comparative double-blind study on the effect of diclofenac sodium (Voltaren(R)) versus placebo in bilateral wisdom tooth extraction. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir* 1980a;4:106-109.
12. 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.
13. Schattenkirchner M & Milachowski KA. A double-blinde, multicentre, randomised clinical trial compare the efficacy and tolerabiblity of aceclofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol*, 2003. 22(2): 127-35.
14. Abrams GJ, Solomon L & Meyers OL: A long-term study of diclophenac sodium in the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthrosis. *S Afr Med* J 1978; 53:442.
15. Caldwell JR: Efficacy and safety of diclofenac sodium in rheumatoid arthritis: experience in the United States. *Am J Med* 1986; 80:43-47.
16. Weisman MH: Double-blind randomized trial of diclofenac sodium versus placebo in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 1986; 8:427-438.
17. Al-Sharkawi MS: A multicentre study of diclofenac sodium slow-release (Voltaren(R) Retard) in the treatment of rheumatic disorders in the kingdom of Saudi Arabia. *J Int Med Res* 1984; 12:244-249.
18. Altman R: International experiences with diclofenac in osteoarthritis. *Am J Med* 1986; 80(suppl 4B):48-52.

19. Ward JR: Efficacy of diclofenac in osteoarthritis: experience in the United States. *Am J Med* 1986; 80(suppl 4B):53- 57.
20. Manz G & Franke M: Diclofenac-Na bei ankylosierender spondylitis. *Fortschr Med* 1977; 95:1706.
21. Nahir AM & Scharf Y: A comparative study of diclofenac and sulindac 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 Athritis Rheum* 1985; 15(suppl 1):80-84.
23. Calabro JJ: Efficacy of diclofenac in ankylosing spondylitis. *Am J Med* 1986; 80(suppl 4B):58-63.
24. McKenna F: Efficacy of diclofenac/misoprostol vs diclofenac in the treatment of ankylosing spondylitis. *Drugs* 1993; 45(suppl):24-30.
25. Rihiluoma R, Wuolijoki E & Pulkinen MO: Treatment of primary dysmenorrhea with diclofenac sodium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1981; 12:189-194.
26. Ingemanson CA, Carrington B & Silkstrom B: Diclofenac in the treatment of primary dysmenorrhea. *Curr Ther Res* 1981; 30:632-639. .
27. Gillberg LE, Harsten AS & Stahl LB: Preoperative diclofenac sodium reduces post-laparoscopy pain. *Can J Anaesth* 1993; 40:406-408.
28. Holman RM & Celinska E: Voltarol in the treatment of acute gout - a double-blind trial in general practice, in Chiswell RJ & Birdwood GFB (eds): Current Themes in Rheumatology. Condensed Report of a Geigy Symposium, Albufeira, Portugal. *Cambridge Medical Publications*, 1981; pp 14-15.
29. 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.
30. Broggini M, Corbetta E, Grossi E at al: Diclofenac sodium in biliary colic: a double-blind trial. *Br Med* J 1984; 288:1042.
31. Lundstam S, Tveit E & Kral JG: Prostaglandin synthesis inhibition by diclofenac-Na in biliary pain (abstract). *Eur J Clin Invest 1983*; 13:A1.
32. Thornell E, Jansson R, Kral JG et al: Inhibition of prostaglandin synthesis as a treatment for biliary pain. *Lancet* 1979; 1:584.
33. Indudhara R, Vaidyanathan S & Sankaranerayanan A: Oral diclofenac sodium in the treatment of acute renal colic: a prospective randomized study. *Clin Trials* J 1990; 27:295-300
34. Lundstam SO, Wahlander LA, Leissner KH et al: Prostaglandin-synthetase 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, Moreschini G et al: Diclofenac sodium in ureteral colic: a double-blind comparison trial with placebo. *J Int 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

O diclofenaco sódico é uma substância não esteroide, com acentuadas propriedades antirreumática, anti-inflamatória, analgésica e antipirética.

A inibição da biossíntese de prostaglandina, que foi demonstrada em experimentos, é considerada fundamental no seu mecanismo de ação. As prostaglandinas desempenham um importante papel na causa da inflamação, da dor e da febre. O diclofenaco sódico in vitro não suprime a biossíntese de proteoglicanos na cartilagem, em concentrações equivalentes às concentrações atingidas no homem.

Farmacodinâmica

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

Em condições inflamatórias pós-operatórias e pós-traumáticas, o diclofenaco sódico alivia rapidamente tanto a 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, atingido dentro de 15 a 30 minutos.
Quando usado concomitantemente com opiáceos, para tratamento de dor pós-operatória, 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 75 mg de diclofenaco por injeção intramuscular, a absorção é imediata e o pico médio das concentrações plasmáticas de 2,5 mcg/mL (8 mcmol/L) são atingidos após aproximadamente 20 minutos.
Quando 75 mg de diclofenaco são administrados como infusão intravenosa, até 2 horas, o pico médio das concentrações plasmáticas é cerca de 1,9 mcg/mL (5,9 mcmol/L). Infusões mais curtas resultam em picos mais altos de concentração plasmática, enquanto infusões mais longas proporcionam concentrações em platôs proporcionais à velocidade de infusão, após 3 a 4 horas. As concentrações plasmáticas reduzem-se rapidamente, uma vez que os picos tenham sido atingidos após injeção intramuscular ou administração de comprimidos gastrorresistentes.
A área sob a curva (AUC), após administração intravenosa ou intramuscular, é 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. 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.

- 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-hidroxi- e 3'-hidroxi-4'-metoxi-diclofenaco), a maioria dos quais são convertidos a conjugados glicurônicos. Dois desses metabólitos fenólicos são biologicamente ativos, mas em extensão muito menor que o diclofenaco.

- Eliminação

O clearance (depuração) sistêmico total do diclofenaco do plasma é de 263 ± 56 mL/min (valor médio ± 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 excretado como substância inalterada. O restante da dose é eliminado como metabólitos através da bile nas fezes.

- Linearidade/não linearidade

A quantidade absorvida é linearmente relacionada à dose.

- **Populações especiais**

Pacientes geriátricos: não foram observadas diferenças idade-dependente 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 creatinina < 10 mL/min, os níveis plasmáticos de steady-state (estado de equilíbrio) calculados dos hidróxi metabólitos 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, carcinogenicidade com diclofenaco relevaram que diclofenaco nas doses terapêuticas recomendadas não causa nenhum dano específico para humanos. Para mais informações, vide "Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo".

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para:

- Hipersensibilidade conhecida à substância ativa, ao bissulfito de sódio ou a qualquer outro componente da formulação (vide "Advertências e precauções" e "Reações adversas");
- Úlcera gástrica ou intestinal ativa, sangramento ou perfuração;
- No último trimestre de gravidez (vide " Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo ");
- Insuficiência hepática;
- Insuficiência renal (GFR < 15 mL/min/1.73m^2);
- Insuficiência cardíaca grave (vide "Advertências e precauções");
- Como outros agentes anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), diclofenaco sódico também é contraindicado em pacientes nos quais o uso de ácido acetilsalicílico ou outras AINEs pode provocar asma, angioedema, urticária ou rinite aguda (isto é, reatividade cruzada induzidas 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").

Este medicamento é contraindicado em caso de suspeita de dengue, pois pode aumentar o risco de sangramentos.

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 gastrintestinais

Sangramento, ulcerações ou perfuração gastrintestinal, que podem ser fatais, foram relatados com todos os AINEs, incluindo diclofenaco, podendo ocorrer a qualquer momento durante o tratamento com ou sem sintomas de advertência ou história prévia de eventos gastrintestinais sérios. Estes, em geral, apresentam consequências mais sérias em pacientes idosos. Se ocorrer sangramento ou ulceração gastrintestinal 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 gastrintestinais ou histórico sugestivo de ulceração gástrica ou intestinal, sangramento ou perfuração (vide "Reações adversas"). O risco de sangramento gastrintestinal é maior com o aumento das doses de AINEs e em pacientes com histórico de úlcera, complicando particularmente em casos de hemorragia ou perfuração, e em pacientes idosos.

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

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

Este medicamento não deve ser utilizado por pacientes que tenham úlcera estomacal.

Pacientes com histórico de toxicidade gastrintestinal, particularmente os idosos, devem reportar quaisquer sintomas abdominais não usuais (especialmente sangramento gastrintestinal). Para pacientes tomando medicações concomitantes que podem aumentar o risco de ulceração ou sangramento, como por exemplo, corticoides sistêmicos, anticoagulantes, agentes antiplaquetários ou inibidores seletivos da recaptação de serotonina recomenda-se cuidado especial ao usar diclofenaco sódico (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 gastrintestinal. Recomenda-se acompanhamento médico cuidadoso e cautela ao usar diclofenaco sódico após cirurgia gastrointestinal.

Efeitos cardiovasculares

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

O tratamento com 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 cuidadosa avaliação e apenas em doses ≤ 100 mg ao dia, quando o tratamento com diclofenaco sódico injetável continuar por exemplo, com diclofenaco sódico comprimidos revestidos, diclofenaco sódico Retard ou diclofenaco sódico SR 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 diclofenaco sódico comprimidos revestidos, diclofenaco sódico Retard ou diclofenaco sódico SR por mais de 4 semanas.

Os pacientes devem estar atentos para os sinais e sintomas de eventos aterotrombóticos sérios (ex.: dor no peito, falta de

ar, fraqueza, fala arrastada), que podem ocorrer sem avisos. Os pacientes devem ser instruídos a procurar o médico imediatamente em caso de um evento como estes.

Efeitos hematológicos
Durante o tratamento prolongado com diclofenaco sódico, assim como com outros AINEs, é recomendado o monitoramento do hemograma.
Assim como outros AINEs, diclofenaco 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 à sintomas alérgicos como rinites), reações devido aos AINEs como exacerbação 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 aplica-se também a pacientes alérgicos a outras substâncias, como por exemplo, aparecimento de reações cutâneas, prurido ou urticária.

Este produto contém diclofenaco, que pode causar reações alérgicas, como a asma, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Efeitos hepatobiliares
Acompanhamento médico estreito 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 (por exemplo, na forma de comprimidos), 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), diclofenaco sódico deve ser descontinuado. Hepatite poderá ocorrer com o uso de diclofenaco sem sintomas prodrômicos.
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 sérias, algumas delas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica e erupção medicamentosa fixa bolhosa generalizada foram relatadas muito raramente associadas ao uso de AINEs, incluindo diclofenaco sódico (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. O diclofenaco sódico deve ser descontinuado no primeiro aparecimento de rash cutâneo, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

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

Efeitos renais
Como retenção de líquidos e edema foram reportados em associação à terapia com AINEs, incluindo diclofenaco, deve ser dedicada atenção especial a pacientes com deficiência da função cardíaca ou renal, história de hipertensão, pacientes idosos, pacientes sob tratamento concomitante com diuréticos ou outros medicamentos que podem impactar significativamente na função renal e 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 "Contraindicações"). Nestes casos, ao utilizar diclofenaco sódico, 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 diclofenaco sódico 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 a suas propriedades farmacodinâmicas.

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

Este medicamento contém bissulfito de sódio, um sulfito que pode causar reações alérgicas, inclusive sintomas anafiláticos e episódios asmáticos menos severos ou com risco de morte em pessoas susceptíveis. A prevalência da sensibilidade aos sulfitos na população em geral é desconhecida e provavelmente baixa. A sensibilidade aos sulfitos ocorre mais frequentemente em pacientes asmáticos do que em não asmáticos.

Este medicamento contém álcool benzílico, que pode ser tóxico, principalmente para recém-nascidos e crianças de até 3 anos.

Reações no local da injeção
Foram notificadas reações no local da injeção após a administração de diclofenaco sódico por via intramuscular, incluindo necrose no local da injeção e embolia cutis medicamentosa, também conhecida como síndrome de Nicolau (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
Recomenda-se precaução em idosos por motivos médicos básicos, especialmente em pacientes idosos debilitados ou naqueles com baixo peso corporal.

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

Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo
- Gravidez
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. Demonstrou-se que o diclofenaco atravessa a barreira placentária em humanos. O uso de AINEs, incluindo diclofenaco, pode causar inércia uterina, fechamento prematuro do canal arterial fetal e insuficiência renal fetal levando a oligoidrâmnio.

Por causa desses riscos, o diclofenaco sódico 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.

Além disso, diclofenaco sódico não deve ser utilizado durante o terceiro trimestre de gravidez (vide "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 (DHMR) de diclofenaco sódico, apesar da presença de toxicidade materna e fetal (vide "Dados em animais").

Considerações clínicas

Reações adversas a medicamentos fetais

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").

Oligoidrâmnio/Insuficiência Renal Fetal

O risco de insuficiência renal fetal com oligoidrâmnio 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 eficaz mais baixa e à duração mais curta possível (vide "Posologia e Modo de Usar"). Se o tratamento com diclofenaco sódico se estender por mais de 48 horas, considerar o monitoramento com ultrassonografia para oligoidrâmnio. Se ocorrer oligoidrâmnio, descontinue o diclofenaco sódico e faça o acompanhamento de acordo com a prática clínica.

Trabalho de parto ou parto

Não há estudos sobre os efeitos de diclofenaco sódico 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 inércia 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.

Oligoidrâmnio/Insuficiência Renal Fetal

Estudos publicados e relatórios pós-comercialização descrevem o uso materno de AINEs em cerca de 20 semanas de gestação ou mais tarde na gravidez associado a insuficiência renal fetal levando a oligoidrâmnio. Esses resultados adversos são observados, em média, após dias a semanas de tratamento, embora oligoidrâmnios 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 transitória e reversível com a suspensão da droga.

Dados em animais

Estudos reprodutivos e de desenvolvimento em animais demonstraram que a administração de diclofenaco durante a organogênese não produziu teratogenicidade apesar da indução de toxicidade materna e fetal em camundongos em doses orais de até 20 mg/kg/dia (0,41 vezes a dose humana máxima recomendada (DHMR) de diclofenaco sódico 200 mg/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 DHMR com base na comparação da ASC).

Em um estudo no qual ratas grávidas receberam oralmente 2 ou 4 mg/kg de diclofenaco (0,08 e 0,16 vezes o DHMR com base na ASC) desde o 15º dia de gestação até o 21º dia de lactação, foi observada mortalidade materna significativa (causada por ulceração gastrointestinal e peritonite). Essas doses maternas tóxicas foram associadas a distocia, gestação prolongada, retardo do crescimento intrauterino e diminuição da sobrevida 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 sódico não deve ser administrado durante a amamentação para evitar efeitos indesejáveis na criança.
Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

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

Mulheres e homens com potencial reprodutivo
- **Fertilidade feminina**

Assim como outros AINEs, o uso de diclofenaco sódico 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 sódico deve ser considerada.

- Fertilidade masculina
Não há dados em humanos sobre o efeito de diclofenaco sódico na fertilidade masculina.
O diclofenaco administrado a ratos machos e fêmeas a 4 mg/kg/dia (aproximadamente 0,16 vezes a DHMR com base na comparação ASC) não afetou a fertilidade.

Habilidade de dirigir e/ou operar máquinas
É improvável que o uso de diclofenaco sódico afete a capacidade de dirigir, operar máquinas ou fazer outras atividades que requeiram atenção especial.

Atenção: Aplicar exclusivamente no glúteo. Não injetar no braço.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Interações observadas a serem consideradas
- **inibidores da CYP2C9:** recomenda-se precaução ao prescrever diclofenaco com inibidores da CYP2C9 (tais como voriconazol), o que poderia resultar em um aumento significativo nas concentrações de pico plasmático e exposição ao diclofenaco;
- **lítio:** se usados concomitantemente, diclofenaco pode elevar as concentrações plasmáticas de lítio. Neste caso, recomenda-se monitoramento do nível de lítio sérico;

- **digoxina:** se usados concomitantemente, diclofenaco pode elevar as concentrações plasmáticas de digoxina. Neste caso, recomenda-se monitoramento do nível de digoxina sérica;
- **diuréticos e agentes anti-hipertensivos:** assim como outros AINEs, o uso concomitante de diclofenaco com diuréticos ou anti-hipertensivos (ex.: betabloqueadores, inibidores da ECA), pode diminuir o efeito anti-hipertensivo. Desta forma, esta combinação deve ser administrada com cautela e pacientes, especialmente idosos, devem ter sua pressão sanguínea periodicamente monitorada. Os pacientes devem estar adequadamente hidratados e deve-se considerar o monitoramento da função renal após o início da terapia concomitante e periodicamente durante o tratamento, particularmente para diuréticos e inibidores da ECA, devido ao aumento do risco de nefrotoxicidade (vide "Advertências e precauções");
- **ciclosporina e tacrolimo:** diclofenaco, assim como outros AINEs, pode aumentar a toxicidade nos rins, causada pela ciclosporina e tacrolimo, 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:** o tratamento concomitante com diuréticos poupadores de potássio, ciclosporina, tacrolimo ou trimetoprima podem ser associados com o aumento dos níveis séricos de potássio, que deve ser monitorado frequentemente (vide "Advertências e precauções");
- **antibacterianos quinolônicos:** houve relatos isolados de convulsões que podem estar associadas ao uso concomitante de quinolonas e AINEs.

Interações previstas a serem consideradas

- **outros AINEs e corticoides:** a administração concomitante de diclofenaco com outros AINEs sistêmicos ou corticoides, pode aumentar a frequência de efeitos gastrintestinais indesejados (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 recaptação da serotonina:** a administração concomitante com AINEs sistêmicos, incluindo diclofenaco e inibidores seletivos da recaptação da serotonina, pode aumentar o risco de sangramento gastrintestinal (vide "Advertências e precauções");
- **antidiabéticos:** estudos clínicos 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

O produto deve ser guardado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

O diclofenaco sódico injetável é uma solução límpida e incolor.

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

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, hipoestesia e embolia cutis medicamentosa (síndrome de Nicolau)).

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

Cuidados na aplicação de injeções intramusculares:

1 - Aplicar exclusivamente no glúteo. Não aplicar no braço.

2 - Fazer a higiene rigorosa com álcool no local onde será aplicada a injeção.

3 - Aplicar no quadrante superior externo da região glútea, utilizando técnica asséptica, conforme a figura:



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 75 mg 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 diclofenaco sódico comprimidos (vide "Modo de usar").

Excepcionalmente, em casos graves (ex.: cólica) 2 ampolas de 75 mg, separadas por um intervalo de algumas horas,

podem ser administradas por dia (uma em cada nádega).
Alternativamente, é possível combinar uma ampola de 75 mg com outras formas de diclofenaco sódico (por exemplo, comprimidos), até a dose máxima de 150 mg por dia.

Populações especiais

Insuficiência renal

O diclofenaco sódico é contraindicado a pacientes com insuficiência renal (GFR < 15 mL/min/1.73m^2) (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 sódico é administrado a pacientes com insuficiência renal (vide "Advertências e precauções").

Insuficiência hepática

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

Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos de idade)

Devido a sua dosagem, diclofenaco sódico 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 sódico 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 diclofenaco sódico somente após avaliação cuidadosa e somente para doses diárias ≤ 100 mg, quando o tratamento com diclofenaco sódico injetável continuar, por exemplo com diclofenaco sódico comprimido revestido de 50 mg, diclofenaco sódico comprimido revestido de liberação prolongada 100 mg ou diclofenaco sódico comprimido revestido de liberação prolongada 75 mg por mais de 4 semanas (vide "Advertências e precauções").

O tratamento com este medicamento não deve se prolongar por mais de 2 dias, devido ao aumento do risco de ocorrência de graves efeitos renais, cardiovasculares e gastrintestinais.

A seleção da agulha depende de fatores específicos do paciente, como idade, massa corporal, local da injeção e condição clínica.

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; < 1/10
Incomum: ≥ 1/1.000; < 1/100

Rara: ≥ 1/10.000; < 1/1.000
Muito rara: < 1/10.000
As reações adversas a seguir incluem aquelas reportadas com diclofenaco sódico injetável e/ou outras formas farmacêuticas contendo diclofenaco em uso por curto ou longo prazo.

- **Infecções e infestações**

Muito rara: abscesso no local da aplicação.

- **Sangue e distúrbios do sistema linfático**

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

- **Distúrbios do sistema imunológico**

Rara: reações de hipersensibilidade, anafiláticas e anafilactoides (incluindo hipotensão e choque). Muito rara: angioedema (incluindo edema facial).

- **Distúrbios psiquiátricos**

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

- **Distúrbios do sistema nervoso**

Comum: cefaleia, tontura.
Rara: sonolência.
Muito rara: parestesia, distúrbios da memória, convulsões, ansiedade, tremores, meningite asséptica, disgeusia, acidente cerebrovascular.

- **Distúrbios oculares**

Muito rara: deficiência visual, 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.
Frequência desconhecida: Síndrome de Kounis.

- **Distúrbios vasculares**

Muito rara: hipertensão, vasculite.

- **Distúrbios mediastinal, torácico e respiratório**

Rara: asma (incluindo dispneia).
Muito rara: pneumonite.

- **Distúrbios do trato gastrintestinal**

Comum: náusea, vômito, diarreia, dispepsia, cólicas abdominais, flatulência, diminuição do apetite.
Rara: gastrites, sangramento gastrintestinal, hematêmese, diarreia sanguinolenta, úlcera gastrintestinal (com ou sem sangramento, estenose gastrointestinal ou perfuração, podendo conduzir a peritonite).
Muito rara: colites (incluindo colite hemorrágica, colite isquêmica e exacerbação da colite ulcerativa ou doença de Crohn), constipação, estomatite, glossite, distúrbios esofágicos, doença intestinal diafragmática, pancreatite.

- **Distúrbios hepatobiliares**

Comum: elevação das transaminases.
Rara: hepatite, icterícia, distúrbios hepáticos.
Muito rara: hepatite fulminante, necrose hepática, insuficiência hepática.

- **Pele e distúrbios 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-Schoenlein e prurido.
Frequência desconhecida: Erupção medicamentosa fixa, erupção medicamentosa fixa bolhosa generalizada.

- **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**

Comum: reação no local da aplicação, dor no local da aplicação, rigidez do local da aplicação.
Rara: edema, necrose no local da aplicação.

- **Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo**

Frequência desconhecida: rabdomiólise.

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

Reações adversas a medicamentos na experiência pós-comercialização (frequência desconhecida)
A seguinte reação adversa ao medicamento foi originada na experiência pós-comercialização com diclofenaco sódico. Como essa reação foi relatada voluntariamente em uma população de tamanho incerto, não é possível estimar com segurança sua frequência, que é, portanto, categorizada como desconhecida.

- **Reações no local da injeção**

Embolia cutis medicamentosa (síndrome de Nicolau).

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 pelo Sistema VigiMed, 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 gastrintestinal, 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 gastrintestinal e depressão respiratória.

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

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.0387.0052

Farmacêutica Responsável: Cristal Mel Guerra e Silva

CRF – MG nº: 26.287

Hypofarma-Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda

R. Dr. Irineu Marcellini, 303-Ribeirão das Neves – M.G

CNPJ: 17.174.657/0001-78

Indústria Brasileira

www.hypofarma.com.br

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR: 0800 704 5144

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Versão: 1.F



Anexo B
Histórico de Alteração da
Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
02/07/2012	05486611/21	1418 - GENERICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	03/07/2012	05486611/21	1418 - GENERICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	05/07/2012	Adequação do texto da bula em conformidade com a RDC 47/2009.	VP / VPS	25 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD INC X 3 ML
03/01/2014	00026381/47	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	03/01/2014	00026381/47	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	03/01/2014	Adequação do texto da bula em conformidade com a RDC 60/2012.	VP / VPS	25 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD INC X 3 ML
08/01/2014	00132281/44	1418 - GENERICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	08/01/2014	00132281/44	1418 - GENERICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	10/01/2014	Harmonização da bula conforme as informações prestadas pela Bula Padrão, publicada no Bulário Eletrônico em 04/10/2013 e em conformidade com a	VP / VPS	25 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD INC X 3 ML

							RDC 47/2009.		
14/04/2016	15571911/62	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/04/2016	15571911/62	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/04/2016	Harmonização da bula conforme as informações prestadas pela Bula Padrão, publicada no Bulário Eletrônico em 26/03/2014 e em conformidade com a RDC 60/2012.	VP / VPS	25 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD INC X 3 ML
24/07/2018	0590273/18-8	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/07/2018	0590273/18-8	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/07/2018	Harmonização da bula conforme as informações prestadas pela Bula Padrão, publicada no Bulário Eletrônico em 09/04/2018 e em conformidade com a RDC 60/2012.	VP / VPS	25 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD INC X 3 ML
30/10/2019	2640362/19-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/10/2019	2640362/19-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/10/2019	- Alteração dos dizeres legais e adequação a formatação. - Inclusão da frase de alerta VIGIMED no	VP / VPS	25 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD INC X 3 ML

							item reações adversas		
16/09/2020	3153635/20-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	16/09/2020	3153635/20-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	16/09/2020	5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VP / VPS	25 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD INC X 3 ML
27/11/2020	4188251/20-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/11/2020	4188251/20-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/11/2020	Alteração do item 9. Reações Adversas	VP / VPS	25 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD INC X 3 ML
19/04/2021	1496567/21-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/04/2021	1496567/21-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/04/2021	Alteração dos Dizeres Legais.	VP / VPS	25 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD INC X 3 ML
02/12/2021	4743759/21-8	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02/12/2021	4743759/21-8	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02/12/2021	Harmonização da bula conforme as informações prestadas pela Bula Padrão, publicada no Bulário Eletrônico em 03/09/2021	VP / VPS	25 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD INC X 3 ML

16/12/2022	5063868/22-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	16/12/2022	5063868/22-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	16/12/2022	3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4.CONTRAINDICAÇÕES 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8.POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP / VPS	25 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD INC X 3 ML
19/05//2025	0672896257	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/05//2025	0672896257	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/05//2025	4. CONTRAINDICAÇÕES 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	25 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD INC X 3 ML
22/09/2025	1255087/25-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	22/09/2025	1255087/25-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	22/09/2025	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	25 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD INC X 3 ML
04/02/2026	0116356/26-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	04/02/2026	0116356/26-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	04/02/2026	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	25 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD INC X 3 ML

14/10/2026	*gerado após o peticionamento	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	14/10/2026	*gerado após o peticionamento	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	14/10/2026	Harmonização da bula conforme as informações prestadas pela Bula Padrão, publicada no Bulário Eletrônico em 21/07/2026.	VP / VPS	25 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD INC X 3 ML