

**BIOFENAC DI**

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.  
Comprimidos Dispersíveis  
50 mg

**BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE**

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

**I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**BIOFENAC DI**

diclofenaco potássico

**MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA**

**APRESENTAÇÕES**

Comprimidos dispersíveis de 50 mg: embalagens com 10 ou 20 comprimidos.

**USO ORAL**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 14 ANOS**

**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido dispersível de Biofenac DI contém:

diclofenaco ácido (equivalente a 50 mg de diclofenaco potássico).....44,3 mg

Excipientes: amido, celulose microcristalina, crospovidona, ciclamato de sódio, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, corante vermelho FDC nº 3 laca, dióxido de silício, sacarina sódica di-hidratada e aroma de cereja.

**II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

Tratamento de curto prazo das seguintes condições agudas:

- Dor e inflamação no pós-operatório como, por exemplo, após cirurgias ortopédicas ou odontológicas;
- Estados dolorosos inflamatórios pós-traumáticos como, por exemplo, os causados por entorses;
- Agudização do quadro de osteoartrite;
- Crise aguda de gota;
- Reumatismo não articular, na fase aguda;
- Síndromes dolorosas da coluna vertebral;
- Condições dolorosas e, ou inflamatórias em ginecologia como, por exemplo, dismenorreia primária ou inflamação dos anexos uterinos;
- Como adjuvante no tratamento de processos infecciosos graves acompanhados de dor e inflamação em ouvido, nariz ou garganta, respeitando os princípios terapêuticos gerais de que a doença básica deve ser adequadamente tratada. Febre isolada não é uma indicação.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Diversos estudos clínicos têm demonstrado que o diclofenaco potássico possui eficácia na redução das dores de crises de enxaqueca<sup>1, 2, 3</sup>. Doses únicas de 50 a 100 mg de diclofenaco potássico aliviam enxaquecas e os efeitos do medicamento via oral podem ser observados após 90 minutos da ingestão<sup>4,5</sup>.

O diclofenaco potássico em comprimidos de liberação imediata é indicado para tratamento de dor, quando um alívio rápido da dor é desejado. Observou-se a eficácia do diclofenaco potássico em uma variedade de síndromes de dor, incluindo dor pós-operatórias (após cirurgias ginecológicas, orais ou ortopédicas), osteoartrite dos joelhos e dismenorreia primária. Modelos de dose simples para dor, incluem dor de dente (pós-extração do dente) e pós-cirurgia ginecológica, com eficácia do diclofenaco potássico de 50 e de 100 mg comparados à aspirina 650 mg, com uma duração prolongada de analgesia. Modelos de doses múltiplas para dor incluíram pós-cirurgia ortopédica e dismenorreia primária. A dose inicial recomendada para a fórmula da liberação imediata é 50 mg via oral a cada 8 horas. Uma dose inicial de 100 mg, seguida de 50 mg a cada 8 horas, pode oferecer um alívio melhor para dores agudas recorrentes, como dismenorreia<sup>6</sup>.

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

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

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

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

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Bigail ME, Bordini CA, Speciali JG. Headache treatment in an emergency unit of the city of Ribeirão Preto., *Arq Neuropsiquiatr* 1999, 57 (3B): 813-9.

2. Bussone G, Grazzi L, D'Amico D, Manzoni C, Granella F, Cortelli P, Pierangeli G et al. Acute treatment of migraine attacks: efficacy and Safety of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, diclofenac-potassium, in comparison to oral sumatriptan and placebo. *Cephalalgia* 1999, 19(4):232-40.
3. Kubitzek F, Ziegler G, Gold MS, Liu JM, Ionescu E. Low-dose diclofenac potassium in the treatment of episodic tension-type headache. *Eur J Pain* 2003, 7(2):155-62.
4. Dahlof C, Bjorkman R. Diclofenac-K (50 and 100 mg) and placebo in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1993; 13:117-123.
5. McNeely W, Goa KL. Diclofenac-potassium in migraine: a review. *Drugs* 1999, 57(6): 991-1003.
6. Product Information: Cataflam(R), diclofenac. Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ, (PI revised 05/2000) reviewed 03/2001.
7. 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.
8. 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.
9. Laitinen J, Nuutinen L. Intravenous diclofenac coupled with PCA fentanyl for pain relief after total hip replacement. *Anesthesiology* 1992, 76:194-198.
10. Anderson SK, al Shaikh BA. Diclofenac in combination with opiate infusion after joint replacement surgery. *Anaesth Intensive Care* 1991, 19:535-538.
11. Casali R, Silvestri V, Pagni AM et al. Effetto analgesico del diclofenac in chirurgia toracica (Italian). *Acta Anaest Ital* 1985, 36:123-127.
12. Kantor TG: Use of diclofenac in analgesia. *Am J Med* 1986, 80(suppl 4B):64-69.
13. 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.
14. Greber W, Ionescu E, Gold MS, Liu JM, Frank WO. A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and active-controlled, parallel-group comparison of diclofenac-K and ibuprofen for the treatment of adults with influenza-like symptoms. *Clin Ther* 2003, 25(2):444-58.
15. Schattenkirchner M, Milachowski KA. A double-blind, multicentre, randomised clinical trial compare the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol* 2003, 22(2): 127-35.
16. Dreiser RL, Marty M, Ionescu E, Gold M, Liu JH. Relief of acute low back pain with diclofenac-K 12,5 mg tablets: a flexible dose, ibuprofen 200 mg and placebo – controlled clinical trial. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003, 41(9): 375- 85.
17. 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.
18. Thornell E, Jansson R, Kral JG et al. Inhibition of prostaglandin synthesis as a treatment for biliary pain. *Lancet* 1979, 1:584.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

#### Mecanismo de ação

Biofenac DI contém o diclofenaco, um composto não esteroide com acentuadas propriedades antirreumática, analgésica, anti-inflamatória e antipirética.

A inibição da biossíntese das prostaglandinas, demonstrada experimentalmente, é considerada fundamental no mecanismo de ação do diclofenaco. As prostaglandinas desempenham papel importante na gênese da inflamação, dor e febre.

Biofenac DI *in vitro*, nas concentrações equivalentes às alcançadas no homem, não suprime a biossíntese de proteoglicanos nas cartilagens.

#### Farmacodinâmica

Biofenac DI possui um rápido início de ação, o que o torna particularmente adequado para o tratamento de estados dolorosos e, ou inflamatórios agudos e para pacientes que têm dificuldade de engolir comprimidos convencionais. Em doenças reumáticas, as propriedades do diclofenaco obtêm uma clínica resposta caracterizada pelo alívio significativo dos sinais e sintomas como dor em descanso, dor em movimento, rigidez matinal, inchaço nas articulações, bem como melhora da função.

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

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

#### Farmacocinética

##### - Absorção

A absorção inicia-se imediatamente após a administração dos comprimidos dispersíveis de Biofenac DI e a biodisponibilidade do diclofenaco na forma de comprimidos dispersíveis é cerca de 82% da biodisponibilidade atingida nos comprimidos gastroresistentes.

O pico médio da concentração plasmática de cerca de 1 mcg/mL (3 mmol/L) é atingido após cerca de 1 hora após administração de um comprimido de diclofenaco na forma de comprimidos dispersíveis com estômago vazio. A ingestão dos comprimidos dispersíveis junto ou imediatamente após o alimento não retarda o início da absorção, mas diminui a quantidade absorvida em cerca de 16% e as concentrações máximas em cerca de 50%.

Como aproximadamente metade do diclofenaco é metabolizado durante sua primeira passagem pelo fígado (efeito de “primeira passagem”), a área sob a curva de concentração (AUC) após administração oral é cerca de metade daquela observada com uma dose parenteral equivalente.

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

#### - Distribuição

99,7% do diclofenaco liga-se a 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-dihidroxi- e 3'-hidroxi-4'-metoxi-diclofenaco), a maioria dos quais são convertidos a conjugados glicurônicos. Dois desses metabólitos fenólicos são biologicamente ativos, mas em extensão muito menor que o diclofenaco.

#### - Eliminação

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

Cerca de 60% da dose administrada é excretada na urina como conjugado glicurônico da molécula intacta e como metabólitos, a maioria dos quais são também convertidos a conjugados glicurônicos. Menos de 1% é 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 proporcional ao tamanho da dose.

#### - Populações especiais

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

**Insuficiência renal:** em pacientes com insuficiência renal não se pode inferir, a partir da cinética de dose-única, o acúmulo da substância ativa inalterada quando se aplica o esquema normal de dose. A um *clearance* (depuração) de creatina  $< 10$  mL/min, os níveis plasmáticos de *steady-state* (estado de equilíbrio) calculados dos 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 e carcinogenicidade com diclofenaco revelaram que diclofenaco nas doses terapêuticas recomendadas não causa nenhum dano específico para humanos.

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

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para:

- Hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a qualquer outro componente da formulação;
- Úlcera gástrica ou intestinal ativa, sangramento ou perfuração (vide “5. Advertências e precauções”);
- No último trimestre de gravidez (vide “5. Advertências e precauções – Gravidez, lactação homens e mulheres com potencial reprodutivo”);
- Insuficiência hepática;
- Insuficiência renal ( $GFR < 15$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>);
- Insuficiência cardíaca grave (“5. Advertências e Precauções”);
- Como outros agentes anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), Biofenac DI também é contraindicado em pacientes nos quais o uso de ácido acetilsalicílico ou outros AINEs pode precipitar asma, angioedema, urticária ou rinite aguda (isto é, reatividade cruzada induzida por AINE) (vide “5. Advertências e precauções”).

**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 “5. Advertências e precauções”).**

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

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

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

##### Efeitos gastrointestinais

Sangramento, ulcerações ou perfuração gastrointestinal, que podem ser fatais, foram relatados com todos os AINEs, incluindo diclofenaco, podendo ocorrer a qualquer momento durante o tratamento com ou sem sintomas de advertência ou história prévia de eventos gastrointestinais sérios.

Estes, em geral, apresentam consequências mais sérias em pacientes idosos. Se ocorrer sangramento ou ulceração gastrointestinal em pacientes recebendo Biofenac DI, 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 Biofenac DI a pacientes com sintomas indicativos de distúrbios gastrointestinais ou histórico sugestivo de ulceração gástrica ou intestinal, sangramento ou perfuração (vide “9. 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 próton) deve ser considerada, e também para pacientes que precisam usar concomitantemente ácido acetilsalicílico em baixa dose ou outros medicamentos que podem aumentar o risco gastrointestinal.

Pacientes com histórico de toxicidade gastrointestinal, particularmente os idosos, devem reportar quaisquer sintomas abdominais não usuais (especialmente sangramento gastrointestinal). Para pacientes tomando medicações concomitantes que podem aumentar o risco de ulceração ou sangramento, como por exemplo, corticoides sistêmicos, anticoagulantes, agentes antiplaquetários ou inibidores seletivos da recaptação de serotonina, recomenda-se cuidado especial ao usar Biofenac DI (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 “9. Reações adversas”).

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

#### **Efeitos cardiovasculares**

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

O tratamento com Biofenac DI geralmente não é recomendado a pacientes com doença cardiovascular estabelecida (insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquêmica, doença arterial periférica) ou hipertensão não controlada. Se necessário, os pacientes com doença cardiovascular estabelecida, hipertensão não controlada, ou fatores de risco para doença cardiovascular (ex.: hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus e tabagismo) devem ser tratados com Biofenac DI só depois de cuidadosa avaliação e apenas em doses  $\leq 100$  mg ao dia, quando o tratamento continuar por mais de 4 semanas.

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

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

#### **Efeitos hematológicos**

O uso de Biofenac DI é recomendado somente para tratamento de curta duração. Porém, se Biofenac DI for administrado por períodos prolongados, é aconselhável, como ocorre com outros AINEs, 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 a 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.

#### **Efeitos hepatobiliares**

Acompanhamento médico estreito é necessário quando prescrito Biofenac DI 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 Biofenac DI, 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*), Biofenac DI deve ser descontinuado. Hepatite poderá ocorrer com o uso de diclofenaco sem sintomas prodrômicos.

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

#### **Reações cutâneas**

Reações cutâneas sérias, algumas delas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica foram relatadas muito raramente associadas ao uso de AINEs, incluindo Biofenac DI (vide “9. 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. Biofenac DI 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 “4. Contraindicações”).

Nestes casos, ao utilizar Biofenac DI, 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 Biofenac DI com outros AINEs sistêmicos incluindo inibidores seletivos da COX-2 deve ser evitado devido ao potencial aumento de reações adversas (vide “6. Interações medicamentosas”).

#### **Mascarando sinais de infecções**

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

#### **Pacientes idosos**

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

#### **Crianças e adolescentes**

**O diclofenaco não é indicado para crianças abaixo de 14 anos, com exceção de casos de artrite juvenil crônica.**

**- Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo**

**- Gravidez**

#### **Resumo do risco**

O uso de diclofenaco em mulheres grávidas não foi estudado. Alguns estudos epidemiológicos sugerem um risco aumentado de aborto espontâneo após o uso de um inibidor de síntese de prostaglandina (como os AINEs) no início da gravidez, no entanto, os dados gerais são inconclusivos. 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 oligodrâmnio.

Por causa desses riscos, Biofenac DI não deve ser usado nos 2 primeiros trimestres de gravidez a não ser que o potencial benefício para mãe justifique o risco potencial para o feto.

Além disso, Biofenac DI não deve ser utilizado durante o terceiro trimestre de gravidez (vide “4. 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 Biofenac DI, 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 outros AINEs, o uso de diclofenaco é contraindicado nos três últimos meses de gestação pela possibilidade de ocorrer inércia uterina, e/ou fechamento prematuro do canal arterial (vide “4. Contraindicações”).

##### **Oligodrâmnio/insuficiência renal fetal**

Risco de insuficiência renal fetal com oligodrâmnios subsequentes foram observados quando AINEs (incluindo diclofenaco) foram usados a partir da vigésima 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 “8. Posologia e modo de usar”). Se o tratamento com Biofenac DI se estender por mais de 48 horas, considere monitorar com ultrassom para oligodrâmnio. Se ocorrer oligodrâmnio, interrompa o Biofenac DI e faça o acompanhamento de acordo com a prática clínica.

#### **Trabalho de parto ou parto**

Não há estudos sobre os efeitos do Biofenac DI durante o trabalho de parto ou parto. Assim como com outros AINEs, o uso de diclofenaco durante o terceiro trimestre de gravidez é contraindicado 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.

##### **Oligodrâmnio/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 à insuficiência renal fetal levando a oligodrâmnio. Esses resultados adversos são observados, em média, após dias a semanas de tratamento, embora oligodrâmnios 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 interrupção 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 Biofenac DI, 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 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 do risco**

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



#### 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 Biofenac DI 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 de Biofenac DI deve ser considerada.

##### Fertilidade masculina

Não existem dados em humanos sobre o efeito de Biofenac DI 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 veículos e/ou operar máquinas

É improvável que o uso de Biofenac DI afeta a capacidade de dirigir veículos, operar máquinas ou fazer outras atividades que requeiram atenção especial.

### 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Interações observadas a serem consideradas

- **inibidores da CYP2C9:** Recomenda-se precaução ao prescrever diclofenaco juntamente com inibidores da CYP2C9 (como voriconazol), que poderia resultar em um significativo aumento no pico de concentração plasmática 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 “5. 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 hipercalcemia:** Tratamento concomitante com diuréticos poupadores de potássio, ciclosporina, tacrolimo ou trimetoprima podem estar associados com o aumento dos níveis séricos de potássio, o qual deve ser monitorado frequentemente (vide “5. Advertências e precauções”);
- **antibacterianos quinolônicos:** houve relatos isolados de convulsões que podem estar associadas ao uso concomitante de quinolonas e AINEs.

Interações previstas a serem consideradas

- **outros AINEs e corticoides:** a administração concomitante de diclofenaco e outros AINEs sistêmicos ou corticoides pode aumentar a frequência de efeitos gastrointestinais indesejáveis (vide “5. Advertências e Precauções”);
- **anticoagulantes e agentes antiplaquetários:** deve-se ter cautela no uso concomitante uma vez que pode aumentar o risco de hemorragias (vide “5. 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 “5. Advertências e precauções”);
- **antidiabéticos:** estudos clínicos têm demonstrado que o diclofenaco pode ser administrado juntamente com agentes antidiabéticos orais sem influenciar seus efeitos clínicos. Entretanto, existem relatos isolados de efeitos hipo e hiperglicemiantes, determinando a necessidade de ajuste posológico dos agentes antidiabéticos durante o tratamento com diclofenaco. Por esta razão, o monitoramento dos níveis de glicose no sangue deve ser realizado como medida preventiva durante a terapia concomitante;
- 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

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

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar 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:** comprimidos róseos, sulcados em um dos lados, logotipo no outro lado e com odor de cereja.  
**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 “5. Advertências e precauções”).

Biofenac DI comprimido dispersível deve ser tomado preferencialmente antes das refeições. Biofenac DI comprimido dispersível deve ser dissolvido em um copo de água filtrada ou fervida (fria) e o líquido agitado para dispersão antes da ingestão. Uma vez que uma porção da substância ativa pode ficar no copo após a ingestão, aconselha-se enxaguar com água em pequena quantidade para a ingestão do restante.

### Posologia

#### População alvo geral: adultos

A dose inicial diária recomendada é de 2 a 3 comprimidos de Biofenac DI. Em casos mais leves, 2 comprimidos são, em geral, suficientes. A dose diária prescrita deve ser fracionada em duas a três doses separadas.

No tratamento da dismenorrea primária, a dose diária, que deve ser individualmente adaptada, é geralmente de 1 a 3 comprimidos por dia. Inicialmente devem ser 1 a 2 comprimidos por dia e, se necessário, estas doses devem ser elevadas no decorrer de vários ciclos menstruais até o máximo de 4 comprimidos por dia. O tratamento deve iniciar-se aos primeiros sintomas e, dependendo da sintomatologia, continuar por alguns dias.

#### Populações especiais

##### - Insuficiência renal

Biofenac DI é contraindicado a pacientes com insuficiência renal ( $GFR < 15 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ), (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 Biofenac DI é administrado a pacientes com insuficiência renal (vide “Advertências e precauções”).

##### - Insuficiência hepática

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

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

Devido à sua concentração, Biofenac DI, não é recomendado para crianças e adolescentes abaixo de 14 anos de idade. Para adolescentes com 14 anos ou mais, a dose diária de 2 comprimidos é, geralmente, suficiente. A dose total diária prescrita deve ser fracionada em duas a três doses separadas.

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

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

Em geral, não é necessário ajuste da dose inicial para idosos. Entretanto, precaução é indicada por patologias associadas, especialmente para pacientes idosos debilitados ou aqueles com baixo peso corporal (vide “5. Advertências e precauções”).

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

O tratamento com Biofenac DI 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 Biofenac DI somente após avaliação cuidadosa e somente para doses diárias: S 100 mg, se tratado por mais do que 4 semanas (vide “5. Advertências e precauções”).

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

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas a partir de estudos clínicos e/ou relatos espontâneos ou relatos da literatura estão listadas de acordo com o sistema de classe de órgãos do MedDRA. Dentro de cada classe de órgão, as reações adversas estão listadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa baseia-se na seguinte convenção (CIOMS III):

Muito comum:  $> 1/10$ ; Comum:  $> 1/100$ ;  $\leq 1/10$ ; Incomum:  $> 1/1.000$ ;  $\leq 1/100$ ; Rara:  $> 1/10.000$ ;  $\leq 1/1.000$ ; Muito rara:  $\leq 1/10.000$ .

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

##### - Sangue e distúrbios do sistema linfático

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

##### - Distúrbios do sistema imunológico

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

Muito rara: angioedema (incluindo edema facial).

##### - Distúrbios psiquiátricos

Muito raras: desorientação, depressão, insônia, pesadelos, irritabilidade e distúrbios psicóticos.

##### - Distúrbios do sistema nervoso

Comum: cefaleia e tontura.

Rara: sonolência.

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



**- Distúrbios oculares**

Muito raras: comprometimento da visão, visão borrada e diplopia.

**- Distúrbios do labirinto e do ouvido**

Comum: vertigem.

Muito raras: zumbido e deficiência auditiva.

**- Distúrbios cardíacos**

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

Frequência desconhecida: síndrome de Kounis.

**- Distúrbios vasculares**

Muito raras: hipertensão e vasculite.

**- Distúrbios mediastinal, torácico e respiratório**

Rara: asma (incluindo dispneia).

Muito rara: pneumonite.

**- Distúrbios do trato gastrointestinal**

Comuns: epigastralgia, náusea, vômito, diarreia, dispepsia, cólicas abdominais, flatulência, diminuição do apetite e irritação local.

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

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

**- Distúrbios hepatobiliares**

Comum: elevação das transaminases.

Raras: hepatite, icterícia e distúrbios hepáticos.

Muito raras: hepatite fulminante, necrose hepática e insuficiência hepática.

**- Pele e distúrbios dos tecidos subcutâneos**

Comum: *rash*.

Rara: urticária.

Muito raras: 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.

**- Distúrbios urinários e renais**

Muito raras: lesão renal aguda (insuficiência renal aguda), hematúria, proteinúria, síndrome nefrótica, nefrite tubulointersticial e necrose papilar renal.

**- Distúrbios gerais e no local da administração**

Rara: edema.

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

**Descrição das reações adversas selecionadas**

**Eventos aterotrombóticos**

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

**Efeitos visuais**

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

**Em casos de eventos adversos, notifique 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 gastrointestinal, diarreia, tontura, zumbido ou convulsões. No caso de intoxicação significativa, insuficiência aguda nos rins e insuficiência no fígado podem ocorrer.

**Tratamento**

O tratamento de intoxicações agudas com AINEs, incluindo diclofenaco, consiste essencialmente em medidas sintomáticas e de suporte. Tratamento sintomático e de suporte deve ser administrado em casos de complicações tais como hipotensão, insuficiência renal, convulsões, distúrbio gastrointestinal e depressão respiratória.

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

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

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

**III- DIZERES LEGAIS**

MS - 1.0573.0140

Farmacêutica Responsável: Ana Cristina Apparicio Porcino - CRF-SP nº 43.132

Registrado por:

**Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**

Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar

São Paulo - SP

CNPJ 60.659.463/0029-92

Indústria Brasileira

Fabricado e embalado por:

**Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**

Guarulhos - SP

Ou

Embalado por:

**Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**

Cabo de Santo Agostinho - PE

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



### Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/06/2024	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<b>VP</b> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? <b>VPS</b> 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	Comprimidos dispersíveis 50 mg
19/12/2022	5068404/22-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<b>VP</b> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? <b>VPS</b> 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÃO 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	Comprimidos dispersíveis 50 mg
23/12/2021	8456529/21-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<b>VPS</b> 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	Comprimidos dispersíveis 50 mg
15/07/2021	2756428/21-3	SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – publicação no bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<b>VPS</b> 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos dispersíveis 50 mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/08/2020	2872622/20-7	SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	30/07/2020	2499049/20-3	11018 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Inclusão de local de embalagem primária do Medicamento		III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos dispersíveis 50 mg
16/09/2019	2185383/19-5	SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<b>VP</b> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? <b>VPS</b> 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Comprimidos dispersíveis 50 mg
13/06/2018	0474775/18-5	SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<b>VP</b> 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? <b>VPS</b> 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Comprimidos dispersíveis 50 mg
06/11/2017	2177329/17-7	SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – INTERCAMBIALIDADE	N/A	N/A	N/A	N/A	INTERCAMBIALIDADE	VP/VPS	Comprimidos dispersíveis 50 mg
30/11/2016	2535606162	SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	ALTERAÇÃO NA COMPOSIÇÃO	VP/VPS	Comprimidos dispersíveis 50 mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/08/2016	2214907/16-4	SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<b>VP</b> 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	Comprimidos dispersíveis 50 mg
10/03/2014	0169356/14-5	SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	ATUALIZAÇÃO DE ACORDO COM A BULA DO MEDICAMENTO REFERÊNCIA PUBLICADA NO BULÁRIO ELETRÔNICO EM 04/10/2013	VP/VPS	Comprimidos dispersíveis 50 mg
11/12/2012	1041614/13-5	SIMILAR – Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	INCLUSÃO INICIAL	VP/VPS	Comprimidos dispersíveis 50 mg

**BIOFENAC CLR**

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.  
Comprimidos Revestidos de Liberação  
Prolongada  
75 mg



**BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE**

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

**I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**BIOFENAC CLR**

diclofenaco sódico

**MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA**

**APRESENTAÇÃO**

Comprimido revestido de liberação prolongada de 75 mg: embalagem com 14 comprimidos.

**USO ORAL**

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido de Biofenac CLR contém:

diclofenaco sódico .....75 mg

Excipientes: estearato de magnésio, povidona, hipromelose, talco, dióxido de titânio, dióxido de silício, sacarose, álcool cetílico, macrogol e óxido de ferro vermelho.

**II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

Tratamento de:

- Formas degenerativas e inflamatórias de reumatismo: artrite reumatoide; espondilite anquilosante; osteoartrite e espondilartrite;
- Síndromes dolorosas da coluna vertebral;
- Reumatismo não articular;
- Dores pós-traumáticas e pós-operatórias, inflamação e edema, como por exemplo, após cirurgia dentária ou ortopédica;
- Condições inflamatórias e/ou dolorosas em ginecologia, como por exemplo, dismenorreia primária ou anexite.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Biofenac CLR 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 revestidos de liberação prolongada 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 thoracotomy. *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* (Prospect of

Dental Field) 1973; 41:14.

8. Kantor TG: Use of diclofenac in analgesia. *Am J Med* 1986; 80(suppl4B):64-69.
9. Matthews RW, Scully CM & Levers BG: The efficacy of diclofenac sodium (Voltrol(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-blind, multicentre, randomised clinical trial compare the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol*, 2003. 22(2): 127-35.
14. Abrams GJ, Solomon L & Meyers OL: A long-term study of diclofenac sodium in the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *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 Arthritis 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 & Pulkkinen 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: Voltrol 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; pp14-15.
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. Brogginini M, Corbetta E, Grossi E et 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 antirreumático não esteroidais derivados do ácido acético e substâncias relacionadas (código ATC: M01A B05).

#### Mecanismo de ação

Biofenac CLR contém diclofenaco sódico, 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 de Biofenac CLR 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, Biofenac CLR alivia rapidamente tanto a dor espontânea quanto a relacionada ao movimento e diminui o inchaço inflamatório e o edema do ferimento.

Biofenac CLR é particularmente adequado para pacientes nos quais a dose diária de 75 mg é adequada ao quadro clínico. A possibilidade de prescrever o medicamento em dose única diária simplifica consideravelmente o tratamento a longo prazo e ajuda a evitar a possibilidade de erros na dosagem. Biofenac CLR também permite uma dose diária máxima de 150 mg balanceada em duas doses diárias.

## Farmacocinética

### - Absorção

Baseado na recuperação na urina do diclofenaco e seus metabólitos hidroxilados, a quantidade de diclofenaco liberada e absorvida a partir dos comprimidos revestidos de liberação prolongada é a mesma em relação aos comprimidos gastrorresistentes. Entretanto, a disponibilidade sistêmica do diclofenaco a partir dos comprimidos revestidos de liberação prolongada é, em média, cerca de 82% da disponibilidade sistêmica atingida a partir de uma dose equivalente na forma farmacêutica comprimidos gastrorresistentes (possivelmente devido ao metabolismo de primeira passagem). Como resultado da liberação mais lenta do ativo a partir dos comprimidos revestidos de liberação prolongada, os picos de concentrações plasmáticas atingidos são menores que os observados após administração dos comprimidos gastrorresistentes.

Os picos médios das concentrações plasmáticas de 0,4 mcg/mL (1,25 µmol/L) são atingidos em média 4 horas após a ingestão de um comprimido revestido de liberação prolongada de 75 mg. Alimentos não têm influência clinicamente relevante na absorção e na disponibilidade sistêmica do diclofenaco.

Por outro lado, concentrações plasmáticas médias de 40 nmol/L podem ser registradas 16 horas após a administração de Biofenac CLR.

Como aproximadamente metade do diclofenaco é metabolizado durante sua primeira passagem pelo fígado (efeito de “primeira passagem”), a área sob a curva de concentração (AUC) após administração retal ou oral é cerca de metade daquela observada com uma dose parenteral equivalente.

Concentrações mais baixas são ao redor de 25 ng/mL (80 nmol/L) durante o tratamento com Biofenac CLR 2 vezes ao dia.

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

### - Distribuição

99,7% do diclofenaco liga-se a 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

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

Cerca de 60% da dose administrada é excretada na urina como conjugado glicurônico da molécula intacta e como metabólitos, a maioria dos quais são também convertidos a conjugados glicurônicos. Menos de 1% é 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 concentração da 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 revelaram que diclofenaco nas doses terapêuticas recomendadas não causa nenhum dano específico para humanos.

Para mais informações, vide item “5. Advertência e precauções - Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo”.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para:

- Hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a qualquer outro componente da formulação;
- Úlcera gástrica ou intestinal ativa, sangramento ou perfuração (vide itens “5. Advertências e precauções” e “9. Reações adversas”);
- No último trimestre de gravidez (vide item “5. Advertências e precauções- Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo”);
- Insuficiência hepática;
- Insuficiência renal ( $GFR < 15$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>);
- Insuficiência cardíaca grave (vide item “5. Advertências e precauções”);
- Como outros agentes anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), Biofenac CLR também é contraindicado para pacientes nos quais o uso de ácido acetilsalicílico e outras AINEs pode provocar asma, angioedema, urticária ou rinite aguda (isto é, reatividade cruzada induzida por AINE) (vide itens “5. Advertências e precauções” e “9. Reações adversas”).

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

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

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

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

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

### Efeitos gastrointestinais

Sangramento, ulcerações ou perfuração gastrointestinal, que podem ser fatais, foram relatados com todos os AINEs, incluindo diclofenaco, podendo ocorrer a qualquer momento durante o tratamento com ou sem sintomas de advertência ou história prévia de eventos gastrointestinais sérios. Estas, em geral, apresentam consequências mais sérias em pacientes idosos. Se ocorrer sangramento ou ulceração gastrointestinal em pacientes recebendo Biofenac CLR, 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 Biofenac CLR a pacientes com sintomas indicativos de distúrbios gastrointestinais ou histórico sugestivo de ulceração gástrica ou intestinal, sangramento ou perfuração (vide “Reações adversas”). O risco de sangramento gastrointestinal é maior com o aumento das doses de AINEs e em pacientes com histórico de úlcera, complicando particularmente em casos de hemorragia ou perfuração, e em pacientes idosos. 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 devem ser considerada, e também para pacientes que precisam usar concomitantemente ácido acetilsalicílico em baixa dose ou outros medicamentos que podem aumentar o risco gastrointestinal).

Pacientes com histórico de toxicidade gastrointestinal, particularmente os idosos, devem reportar quaisquer sintomas abdominais não usuais (especialmente sangramento gastrointestinal). Para pacientes tomando medicações concomitantes que podem aumentar o risco de ulceração ou sangramento, como por exemplo, corticoides sistêmicos, anticoagulantes, agentes antiplaquetários ou inibidores seletivos da recaptação de serotonina recomenda-se cuidado especial ao usar Biofenac CLR (vide item “6. 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 item “9. Reações adversas”).

Os AINEs, incluindo o diclofenaco, podem estar associados ao aumento do risco de vazamento da anastomose gastrointestinal. Recomenda-se acompanhamento médico cuidadoso e cautela ao usar Biofenac CLR 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 Biofenac CLR 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 Biofenac CLR só depois de cuidadosa avaliação e apenas em doses ≤ 100 mg ao dia, quando o tratamento continuar por mais de 4 semanas.

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

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

### Efeitos hematológicos

O tratamento das afecções para as quais Biofenac CLR está indicado dura usualmente poucos dias. Porém, se ao contrário das recomendações para seu uso, Biofenac CLR for administrado por períodos prolongados, é aconselhável, como ocorre com outros anti-inflamatórios não esteroides, monitorar o hemograma.

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

### Efeitos respiratórios (asma preexistente)

Em pacientes com asma, rinites alérgicas sazonais, inchaço na mucosa nasal (ex.: pólipos nasais), doenças pulmonares obstrutivas crônicas ou infecções crônicas do trato respiratório (especialmente se relacionado a sintomas alérgicos como rinites), reações devido aos AINEs como 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.

### Efeitos hepatobiliares

Acompanhamento médico estreito é necessário quando prescrito Biofenac CLR 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 Biofenac CLR 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), Biofenac CLR deve ser descontinuado. Hepatite poderá ocorrer com o uso de diclofenaco sem sintomas prodrômicos.

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

### Reações cutâneas

Reações cutâneas sérias, algumas delas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, foram relatadas muito raramente associadas ao uso de AINEs, incluindo Biofenac CLR (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. Biofenac CLR 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 Biofenac CLR 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 Biofenac CLR 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**

Biofenac CLR contém açúcar e, desta forma, não é recomendado para pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, glicose-galactose, má absorção ou insuficiência da isomaltase.

### **Pacientes idosos**

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

**Crianças e adolescentes:** devido a sua dosagem, Biofenac CLR não é indicado para paciente abaixo de 18 anos de idade.

### **Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo**

#### **- Gravidez**

#### **Resumo de risco**

O uso de diclofenaco em mulheres grávidas não foi estudado. Alguns estudos epidemiológicos sugerem um risco aumentado de aborto espontâneo após o uso de um inibidor de síntese de prostaglandina (como os AINEs) no início da gravidez, no entanto, os dados gerais são inconclusivos. 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 oligodrâmnio.

Por causa desses riscos, Biofenac CLR não deve ser usado nos dois primeiros trimestres de gravidez a não ser que o potencial benéfico para mãe justifique o risco potencial para o feto.

Além disso, Biofenac CLR não deve ser utilizado durante o terceiro trimestre de gravidez (vide item “4. 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 aproximadamente até de 0,41, 0,41 e 0,81 vezes, respectivamente, a dose humana máxima recomendada (DHMR) de diclofenaco, 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 item “4. Contraindicações”).

#### **Oligodrâmnio/Insuficiência Renal Fetal**

O risco de insuficiência renal fetal com 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 eficaz mais baixa e à duração mais curta possível (vide item “8. Posologia e Modo de Usar”). Se o tratamento com Biofenac CLR se estender por mais de 48 horas, considerar o monitoramento com ultrassonografia para oligodrâmnio. Se ocorrer oligodrâmnio, descontinue Biofenac CLR e faça o acompanhamento de acordo com a prática clínica.

### **Trabalho de parto ou parto**

Não há estudos sobre os efeitos de Biofenac CLR 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 item “5. 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 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 oligodrâmnio. Esses resultados adversos são observados, em média, após dias a semanas de tratamento, embora oligodrâmnios 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 Biofenac CLR, 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, Biofenac CLR não deve ser administrado durante a amamentação para evitar efeitos indesejáveis no recém-nascido.

#### 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 Biofenac CLR pode prejudicar a fertilidade feminina e, por isso, deve ser evitado por mulheres que estão tentando engravidar. Para mulheres que tenham dificuldade de engravidar ou cuja fertilidade está sob investigação, a descontinuação de Biofenac CLR deve ser considerada.

##### Fertilidade masculina

Não há dados em humanos sobre o efeito de Biofenac CLR 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 veículos e/ou operar máquinas

É improvável que o uso de Biofenac CLR afete a capacidade de dirigir veículos, operar máquinas ou fazer outras atividades que requeiram atenção especial.

**Atenção diabéticos: contém açúcar.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações a seguir incluem aquelas observadas com Biofenac CLR 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 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 item “5. 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 às usadas em pacientes que não estão em tratamento com ciclosporina ou tacrolimo;
- **Medicamentos conhecidos por causar hipercalcemia:** 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 item “5. 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 gastrointestinais indesejados (vide item “5. Advertências e precauções”);
  - **Anticoagulantes e agentes antiplaquetários:** deve-se ter cautela no uso concomitante uma vez que pode aumentar o risco de hemorragias (vide item “5. 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 item “5. 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 co-prescrição 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

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

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar 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:** comprimido revestido circular, de cor rosa, biconvexo e liso em ambas as faces.

**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”).

Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros com auxílio de um líquido, preferencialmente com as refeições.

### Posologia

#### População alvo geral: adultos

A dose inicial diária recomendada é de 100 mg a 150 mg, ou seja, 1 comprimido de diclofenaco de sódio (100 mg) ao dia ou 2 comprimidos de Biofenac CLR (75 mg).

Para casos mais leves, assim como para terapia a longo prazo, 75 a 100 mg por dia são, geralmente, suficientes. Quando os sintomas forem mais pronunciados durante a noite ou pela manhã, Biofenac CLR deverá ser administrado preferencialmente à noite.

#### Populações especiais

##### Insuficiência renal

Biofenac CLR é contraindicado a pacientes com insuficiência renal ( $GFR < 15 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ) (vide item “4. 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 Biofenac CLR é administrado a pacientes com insuficiência renal (vide item “5. Advertências e precauções”).

##### Insuficiência hepática

Biofenac CLR é contraindicado a pacientes com insuficiência hepática (vide item “4. 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 Biofenac CLR é administrado a pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (vide item “5. Advertências e precauções”).

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

Devido a sua dosagem, Biofenac CLR 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 item “5. Advertências e precauções”).

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

O tratamento com Biofenac CLR 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 Biofenac CLR somente após avaliação cuidadosa e somente para doses diárias  $\leq 100 \text{ mg}$ , se tratado por mais do que 4 semanas (vide item “5. Advertências e precauções”).

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

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas a medicamento de estudos clínicos, relatos espontâneos e casos de literatura estão listadas 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:  $\geq 1/1.000$ ;  $< 1/100$  Rara:  $\geq 1/10.000$ ;  $< 1/1.000$

Muito rara:  $< 1/10.000$

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

### - Sangue e distúrbios do sistema linfático

Muito rara: trombocitopenia, leucopenia (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 e distúrbios psicóticos.

**- Distúrbio do sistema nervoso**

Comum: cefaleia, tontura.

Rara: sonolência.

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

**- Distúrbios oculares**

Muito rara: deficiência visual, visão borrada e diplopia.

**- Distúrbios do labirinto e do ouvido**

Comum: vertigem.

Muito rara: zumbido e deficiência auditiva.

**- Distúrbios cardíacos**

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

Frequência desconhecida: síndrome de Kounis.

**- Distúrbios vasculares**

Muito rara: hipertensão e vasculite.

**- Distúrbios mediastinal, torácico e respiratório**

Rara: asma (incluindo dispneia).

Muito rara: pneumonia.

**- Distúrbios do trato gastrointestinal**

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

Rara: gastrites, sangramento gastrointestinal, hematêmese, melena, diarreia sanguinolenta e úlcera gastrointestinal (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 e pancreatite.

**- Distúrbios hepatobiliares**

Comum: elevação das transaminases.

Rara: hepatite, icterícia e distúrbios hepáticos.

Muito rara: hepatite fulminante, necrose hepática e 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.

**- Distúrbios urinários e renais**

Muito rara: lesão renal aguda (insuficiência renal aguda), hematúria, proteinúria, síndrome nefrótica, nefrite túbulo-intersticial e necrose papilar renal.

**- Distúrbios gerais e no local da administração**

Rara: edema.

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

**Descrição das reações adversas selecionadas**

**- Eventos aterotrombóticos**

Dados de meta-análise e farmacoevidências apontam em relação a um pequeno aumento do risco de eventos aterotrombóticos (por exemplo, infarto do miocárdio), associado ao uso de diclofenaco, particularmente em doses elevadas (150 mg por dia) e durante tratamento de 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 ocorrerem 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 gastrointestinal, diarreia, tontura, zumbido ou convulsões. No caso de intoxicação significativa, insuficiência nos rins aguda e insuficiência no fígado podem ocorrer.

**Tratamento**

O tratamento de intoxicações agudas com AINEs, incluindo diclofenaco, consiste essencialmente em medidas sintomáticas e de suporte. Tratamentos sintomático e de suporte deve ser administrado em caso de complicações tais como hipotensão, insuficiência renal, convulsões, distúrbio gastrointestinal 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 às proteínas e metabolismo extenso.

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

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

**III – DIZERES LEGAIS**

MS - 1.0573.0140

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP 30.138

Registrado por:

**Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**  
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar  
São Paulo - SP  
CNPJ 60.659.463/0029-92  
Indústria Brasileira

Fabricado por:

**Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**  
Guarulhos - SP

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



### Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/12/2022	5068404/22-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<b>VP</b> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? <b>VPS</b> 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada 75 mg
23/12/2021	8456529/21-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<b>VPS</b> 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada 75 mg
15/07/2021	2756428/21-3	SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – publicação no bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<b>VPS</b> 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada 75 mg
11/08/2020	2672581/20-9	SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<b>VP</b> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? <b>VPS</b> 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada 75 mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/07/2018	0600098/18-3	SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Paciente: COMO DEVO USAR ESTEMEDICAMENTO?  Profissional: POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada 75 mg
13/06/2018	0474775/18-5	SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Paciente: QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?  Profissional: ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada 75 mg
06/11/2017	2177329/17-7	SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – INTERCAMBIALIDADE	N/A	N/A	N/A	N/A	INTERCAMBIALIDADE	VP/VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada 75 mg
30/11/2016	2535606162	SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- COMPOSIÇÃO - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada 75 mg
24/08/2016	2214907/16-4	SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	APRESENTAÇÃO COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA	VP/VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada 75 mg
10/03/2014	0169356/14-5	SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	ATUALIZAÇÃO DE ACORDO COM A BULA DO MEDICAMENTO REFERÊNCIA PUBLICADA NO BULÁRIO ELETRÔNICO EM 04/10/2013	VP/VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada 75 mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/12/2012	1041614/13-5	SIMILAR – Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	NA	VP/VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada 75 mg



**BIOFENAC**

**Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**

**Gel 11,6 mg/g**

**Solução Aerossol 11,6 mg/g**

**BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE**

**Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009**

**I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**BIOFENAC**

diclofenaco dietilamônio

**MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA**

**APRESENTAÇÕES**

Solução aerossol de 11,6 mg/g: embalagem com 60 g.

Gel de 11,6 mg/g: embalagens com 30 g ou 60 g.

**USO DERMATOLÓGICO**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 14 ANOS**

**COMPOSIÇÃO**

Cada grama de Biofenac aerossol contém:

diclofenaco dietilamônio .....11,6 mg

(equivalente a 10,5 mg de diclofenaco potássico)

Excipientes: álcool isopropílico, mentol, propilenoglicol, salicilato de metila, triclosana e butano.

Cada grama de Biofenac gel contém:

diclofenaco dietilamônio .....11,6 mg

(equivalente a 10,5 mg de diclofenaco potássico)

Excipientes: álcool cetosteárilico, álcool cetosteárilico etoxilado, álcool isopropílico, carbômer 934P, essência de lavanda, hidróxido de sódio, metilparabeno, propilenoglicol, propilparabeno e água purificada.

**II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

Biofenac é indicado para o alívio da dor, inflamação e inchaço, tais como:

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

-Formas localizadas de reumatismos de tecidos moles: tendinite (por exemplo, cotovelo de tenista), bursite, síndrome ombro-mão e periartropatia. Para o alívio da dor de osteoartrite de joelhos ou dedos.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

O diclofenaco dietilamônio gel reduz o tempo para retorno às atividades normais nos casos de inflamação e dor pós-traumática ou de origem reumática.

Dados clínicos têm demonstrado que o diclofenaco dietilamônio gel 11,6 mg/g reduz a dor aguda após a aplicação inicial ( $p < 0,0001$  versus placebo). O diclofenaco dietilamônio Gel 11,6 mg/g reduziu em 75% a dor em movimento (POM – *pain on movement*) após 2 dias de tratamento, enquanto a diminuição com o gel placebo foi de 23% ( $p < 0,0001$ ). Noventa e quatro por cento (94%) dos pacientes responderam ao diclofenaco dietilamônio Gel 11,6 mg/g após 2 dias de tratamento versus 8% dos pacientes que responderam ao gel placebo ( $p < 0,0001$ ). Consistentemente, tempo médio para resposta foi de 2 dias para diclofenaco dietilamônio Gel 11,6 mg/g enquanto que para o gel placebo foi de 5 dias ( $p < 0,0001$ ). O alívio da dor e do comprometimento funcional foi alcançado após 4 dias de tratamento com diclofenaco dietilamônio Gel 11,6 mg/g ( $p < 0,0001$  versus o gel placebo).

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

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Farmacodinâmica

**Grupo farmacoterapêutico:** produtos tópicos para dores musculares e nas articulações. Anti-inflamatório não esteroidais para uso tópico. ATC: M02AA15.

#### Mecanismo de ação e efeitos de farmacodinâmica

O diclofenaco é um potente anti-inflamatório não-esteroidal (AINE) com efetivas propriedades analgésica, anti-inflamatória e antipirética, que exerce seus efeitos terapêuticos principalmente pela inibição da síntese de prostaglandinas através da ciclo-oxigenase 2 (COX-2).

Biofenac é um medicamento anti-inflamatório e analgésico elaborado para aplicação tópica.

Em inflamações e dores de origem traumática ou reumática, Biofenac alivia a dor e diminui o inchaço.

#### Farmacocinética

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

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

Categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas: D

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A probabilidade de efeitos adversos sistêmicos (aqueles associados ao uso de formas sistêmicas de diclofenaco) devem ser consideradas se o diclofenaco tópico for usado em doses mais elevadas ou por um período de tempo mais longo que o recomendado (vide item “8. Posologia e modo de usar”).

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

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

**Biofenac Aerossol:** recipiente pressurizado: evitar expor o produto a altas temperaturas e evitar perfurar o recipiente. Use o produto com cuidado próximo a chamas.

### Informações sobre os excipientes

Biofenac Gel contém propilenoglicol que em algumas pessoas por causar irritação leve e localizada na pele.

### Fertilidade

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

### Gravidez

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

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

### Lactação

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

**O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.**

### Pacientes idosos

A dosagem usual para adultos pode ser utilizada por idosos.

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

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

**Não use este medicamento caso tenha histórico de asma causada por uso anterior deste ou de outro medicamento com ação parecida ou caso tenha problema estomacal.**

O uso de derivados do ácido acetilsalicílico, como o salicilato de metila, em crianças ou adolescentes pode causar a Síndrome de Reye, uma doença rara, mas grave. A Síndrome de Reye pode manifestar-se de 3 a 5 dias após o início ou durante a fase de recuperação de qualquer infecção viral, tendo sua frequência aumentada após exposição a medicamentos que contenham salicilatos.

**O tratamento com este medicamento por mais de 7 dias aumenta o risco de ocorrência de graves efeitos renais, cardiovasculares e gastrintestinais.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

Uma vez que a absorção sistêmica do diclofenaco tópico é muito baixa, as interações são improváveis.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar 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:

Biofenac Aerossol: solução incolor a levemente amarelada, livre de partículas visíveis.

Biofenac\_Gel\_Aerossol\_BU02\_VPS\_768

Biofenac Gel: gel opaco e homogêneo, livre de impurezas visíveis.

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

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

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

### Biofenac Aerossol

O medicamento deve ser aplicado sobre a região afetada, 3 a 4 vezes ao dia. Vaporizar o produto por 3 a 6 segundos na área afetada, massageando levemente a pele até a solução ser completamente absorvida. A quantidade de produto depende do tamanho da área dolorida. O produto não deve ser usado por mais de 14 dias para lesões ou reumatismo de tecidos moles, ou 21 dias para dores de osteoartrite, a menos que recomendado por um médico. Após a aplicação, limpe as mãos com um papel absorvente e em seguida lave suas mãos, a menos que as mãos sejam a área em tratamento, não deve ser usado lenços umedecidos. O papel absorvente deve ser jogado no lixo após o uso. Espere o Biofenac aerossol secar antes de tomar banho.

### Biofenac Gel

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

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

- **Comuns (>1/100 e ≤1/10):** dermatite (incluindo dermatite de contato), erupções cutâneas, eritema, eczema e prurido.
- **Rara (>1/10.000 e ≤1/1.000):** dermatite bolhosa.
- **Muito raras (>1/10):** erupção cutânea pustular, angioedema, hipersensibilidade (incluindo urticária), asma e reação de fotossensibilidade.

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

## 10. SUPERDOSE

A baixa absorção sistêmica do diclofenaco tópico torna a superdosagem muito improvável. No entanto, reações adversas similares às observadas após overdose de diclofenaco oral, podem ser observadas se Biofenac gel for ingerido (1 unidade de 100 g de Biofenac gel 11,6 mg/g contém o equivalente a 1 g de diclofenaco sódico; 1 unidade de 60 g de Biofenac aerossol 11,6 mg/g contém o equivalente a 0,6g de diclofenaco sódico;

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

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

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

## III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0573.0140

Registrado por:

**Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**  
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar  
São Paulo - SP  
CNPJ 60.659.463/0029-92  
Indústria Brasileira

Produzido por:

**Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**  
Guarulhos - SP

**Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação de um profissional de saúde.**

Biofenac\_Gel\_Aerossol\_BU02\_VPS\_768



### Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações da bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/02/2025	0183920/25-2	10450 – SIMILAR -Notificação de alteração de texto de bula – publicação no bulário – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<b>VP</b> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS <b>VPS</b> 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Gel 11,6 mg/g
15/06/2023	0608447/23-4	10450 – SIMILAR -Notificação de alteração de texto de bula – publicação no bulário – RDC 60/12	31/05/2023	0555165/23-0	11012 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento	NA	III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Gel 11,6 mg/g
			NA	NA	NA	NA	UNIFICAÇÃO DE BULAS DAS FORMAS FARMACÊUTICAS GEL E AEROSSOL	VPS	Gel e Aerossol 11,6 mg/g
19/12/2022	5068404/22-5	SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – publicação no bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<b>VPS</b> 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Gel 11,6 mg/g
15/07/2021	2756428/21-3	SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – publicação no bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<b>VPS</b> 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Gel e Aerossol 11,6 mg/g



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações da bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/07/2018	0600098/18-3	SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<b>VP</b> QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE MECAUSAR? <b>VPS</b> REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Aerossol 11,6 mg/g
13/06/2018	0474775/18-5	SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<b>VP</b> PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? <b>VPS</b> INDICAÇÕES RESULTADO DE EFICÁCIA CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS CONTRAINDICAÇÕES ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POSOLOGIA E MODO DE USAR REAÇÕES ADVERSAS SUPERDOSE	VP/VPS	Gel 11,6 mg/g
							<b>VP</b> PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA		Aerossol 11,6 mg/g

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações da bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
							QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? <b>VPS</b> INDICAÇÕES CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES SUPERDOSE		
30/11/2016	2535606162	SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	INCLUSÃO DA BULA	VP/VPS	Gel e Aerosol 11,6 mg/g