



7700



diclofenaco colestiramina

Medley.

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Cápsulas de 70 mg: embalagens com 14 e 20 cápsulas.
USO ADULTO - USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada **cápsula** contém:
diclofenaco colestiramina (corresponde a 70 mg de diclofenaco) .. 140 mg
excipientes q.s.p. 1 cápsula
(carvão ativado, dióxido de silício, estearato de magnésio).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

- **Ação esperada do medicamento:** a substância ativa deste medicamento é o diclofenaco, que possui efeito anti-inflamatório, analgésico e antipirético.
- **Cuidados de armazenamento:** conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da luz e umidade.
- **Prazo de validade:** 24 meses a partir da data de fabricação, que pode ser verificada na embalagem externa do produto. Não utilize o medicamento se o prazo de validade estiver vencido. Pode ser prejudicial a sua saúde.
- **Gravidez e lactação:** o produto não deve ser utilizado durante as primeiras 6 semanas de gravidez e é contraindicado no último trimestre da gravidez. Se possível, deve-se evitar o uso durante o período de lactação. Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao seu médico se está amamentando.
- **Cuidados de administração:** este medicamento deve ser tomado de preferência durante as refeições com um pouco de líquido, não devendo a cápsula ser partida ou mastigada. Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
- **Interrupção do tratamento:** não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
- **Reações adversas:** informe ao seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis. Podem ocorrer náusea, vômito, diarreia, dor de cabeça, irritação, insônia, erupção cutânea e urticária. "TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS."
- **Ingestão concomitante com outras substâncias:** recomenda-se não ingerir álcool durante o tratamento.
- **Contraindicações e Precauções:** informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento. Úlcera gástrica ou intestinal, alergia ao diclofenaco ou a qualquer outro componente da formulação. É também contraindicado a pacientes nos quais crises de asma, reações cutâneas ou rinites são precipitadas pelo uso de ácido acetilsalicílico. Antes de iniciar o tratamento, o paciente deve informar ao médico se tem problemas de estômago e de intestino, suspeita de úlcera, colite ulcerativa, doença de Crohn, doença grave de fígado, doença de rim e de coração e idade avançada. Devem ser feitos exames de sangue durante tratamento prolongado. Este produto não é recomendado para crianças.
- **Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas:** durante o tratamento os pacientes que apresentem vertigens

não devem dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.
"NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE."

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS

Farmacodinâmica

Classe terapêutica: anti-inflamatório não-esteroidal.
Este produto contém como princípio ativo o diclofenaco, um conhecido anti-inflamatório não-esteróide com nítidas propriedades antirreumáticas, analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas.
O efeito clínico é demonstrado pelo acentuado alívio da dor e dos sinais e sintomas tais como, dor em repouso e movimento, rigidez matinal, inchaço articular e também melhora funcional.
Em caso de dismenorrea primária, o diclofenaco não só reduz a dor, mas também é capaz de diminuir o sangramento.

Atribui-se a pronunciada ação analgésica, anti-inflamatória e antipirética do diclofenaco principalmente à inibição da enzima ciclooxigenase, responsável pela produção de prostaglandinas e tromboxano a partir do ácido araquidônico. As prostaglandinas são importantes mediadoras da inflamação, da dor e febre.

Nas concentrações *in vitro*, que correspondem aos valores atingidos no homem, o diclofenaco não causa inibição da síntese de proteoglicanos na cartilagem.

Em estudos usando vários modelos animais e *in vitro* foi testada a atividade dos metabólitos originados do diclofenaco. O 4-hidroximetabólito é importante quanto à atividade; de acordo com o modelo animal, este possui ação anti-inflamatória ou analgésica 20 a 40 vezes menor que a substância inalterada.

Farmacocinética

Absorção: a formulação característica deste produto garante uma liberação do diclofenaco do complexo diclofenaco-colestiramina de início rápido bem como de longa duração.

Vinte minutos após a administração de uma cápsula, já se pode detectar concentrações plasmáticas da droga (média: 0,3 mcg/mL [0,96 mcmol/L]). A concentração plasmática máxima (C_{max}) é alcançada em cerca de 1,25 horas (grau de difusão: 0,33 - 2 horas), sendo de 0,7 ± 0,22 mcg/mL (2,2 ± 0,7 mcmol/L), cerca de 1/3 das concentrações alcançadas após administração de doses equivalentes de diclofenaco sódico.

Até 12 horas após administração ainda são detectados níveis plasmáticos mensuráveis. Os valores C_{max} assim como as áreas sob a curva da concentração plasmática (valores AUC), têm comportamento linearmente proporcional à dose administrada.

Em comparação as doses equivalentes de diclofenaco sódico, diclofenaco colestiramina mostra um afluxo mais rápido da substância ativa, concentrações plasmáticas de pico mais baixo, níveis plasmáticos mensuráveis por tempo mais longo, assim como menores oscilações interindividuais das concentrações plasmáticas máximas e das áreas abaixo das curvas das concentrações plasmáticas.

Distribuição: o diclofenaco liga-se a proteínas séricas numa extensão de 99,7%, principalmente à albumina (99,4%).

O diclofenaco penetra no líquido sinovial, onde as concentrações máximas são medidas 2 a 4 horas após os valores plasmáticos de pico terem sido atingidos. A meia-vida de eliminação aparente do líquido sinovial é de 3 a 6 horas.

Metabolismo: o diclofenaco é rápido e quase completamente metabolizado.

Os metabólitos são conhecidos. A biotransformação ocorre pela glicuronização parcial da molécula inalterada, mas principalmente por hidroxilação simples e múltipla, que leva à formação de metabólitos fenólicos (3'-hidroxi-, 4'-hidroxi-, 5-hidroxi-, 4'5'-diidroxi- e 3'-hidroxi-4'-metoxidiclofenaco), que podem ser conjugados subseqüentemente ao ácido glicurônico.

Eliminação: a eliminação do diclofenaco do plasma ocorre com *clearance* (depuração) sistêmico de 263 ± 56 mL/min. A meia-vida terminal é de 1 a 2 horas. Menos de 1% é excretado de forma inalterada por via renal. Cerca de 60% da dose administrada é excretada como metabólitos pelos rins e o restante pelas fezes.

A farmacocinética deste medicamento permanece inalterada após repetidas administrações. Não ocorre acúmulo desde que sejam observados os intervalos entre as administrações das doses recomendadas.

Não foram observadas relevantes diferenças idade-dependentes de absorção, metabolismo e excreção.

O diclofenaco não tem efeito cumulativo em pacientes com insuficiência renal. Em pacientes com *clearance* (depuração) de creatinina de menos de 10 mL/min, os níveis plasmáticos de *steady-state* (estado de equilíbrio) dos metabólitos são cerca de 4 vezes mais altos do que em indivíduos saudáveis. Entretanto, os metabólitos são finalmente excretados através da bile.

Em pacientes com insuficiência hepática (hepatite crônica, cirrose não descompensada), a cinética e o metabolismo ocorrem da mesma forma que no paciente sem doença hepática.

Biodisponibilidade: estudos existentes na literatura comparando as curvas dos níveis plasmáticos após administração intravenosa ou oral de diclofenaco marcado radioativamente mostram que, mesmo na administração oral, a quantidade total alcança a circulação sistêmica; cerca de 54% de substância ativa inalterada e o restante como metabólitos parcialmente ativos (feito de "primeira passagem") (veja **FARMACODINÂMICA**).

Em comparação com o diclofenaco sódico, a biodisponibilidade do diclofenaco no diclofenaco colestiramina é de cerca de 80%.

Dados de segurança pré-clínicos

Os achados de experimentos animais com diclofenaco e pesquisas complementares com diclofenaco colestiramina mostram propriedades toxicológicas comparáveis.

Toxicidade aguda: os testes de toxicidade aguda de diclofenaco em várias espécies animais não mostraram particular sensibilidade (veja **SUPERDOSE**).

Toxicidade crônica: a toxicidade crônica do diclofenaco foi pesquisada em ratos, cães e macacos. Com doses tóxicas, variando de acordo com a espécie a partir de doses de 0,5 a 2 mg/kg, surgiram ulcerações no trato gastrointestinal que, por sua vez, causaram manifestações secundárias como peritonite, anemia e leucocitose.

Mutagênese e potencial de carcinogenicidade: o efeito mutagênico do diclofenaco pode ser excluído devido aos resultados dos testes *in vitro* e *in vivo*. Quanto a carcinogenicidade, os testes em ratos não mostraram nenhuma indicação de efeitos para geração de tumores.

Reprodução: o potencial embriotóxico do diclofenaco foi pesquisado em um estudo com 3 espécies animais (rato, camundongo e coelho). A morte fetal e retardo do crescimento surgiram com doses tóxicas maternas. Não se observaram mal-formações. O diclofenaco causou prolongamento do período de gravidez e da duração do trabalho de parto. Não foi constatado efeito prejudicial sobre a fertilidade. Doses abaixo do limite tóxico materno não influenciaram no desenvolvimento pós-natal dos filhotes.

A colestiramina mostrou-se praticamente atóxica. A dose de colestiramina ingerida com este medicamento é de 100 a 200 vezes mais baixa que a recomendada para o tratamento de distúrbios do metabolismo lipídico (por exemplo, hipercolesterolemia).

INDICAÇÕES

- Como adjuvante no tratamento de processos infecciosos graves, acompanhados de dor e inflamação de ouvido, nariz ou garganta, como por exemplo, nas faringoamigdalites e nas otites, respeitando-se os princípios terapêuticos gerais de que a doença básica deve ser adequadamente tratada. Febre isoladamente não é uma indicação;

- Inflamações pós-traumáticas ou pós-operatórias;
- Dismenorrea primária;
- Anexite aguda e subaguda;
- Artrite aguda (incluindo crises de gota);
- Reumatismo de partes moles;
- Inflamações articulares crônicas, em especial artrite reumatoide (poliartrite crônica);
- Estados de irritação nos casos de doenças degenerativas articulares e da coluna vertebral (artroses ativadas e espondilartroses, síndrome cervical, lombalgias, isquialgias);
- Espondilite anquilosante (*M. Bechterew*) e outras afecções reumato-inflamatórias da coluna vertebral;
- Dores devido a tumores, especialmente em casos de acometimento esquelético ou edema peritumoral inflamatório.

CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento não deve ser administrado em casos de:

- Hipersensibilidade conhecida ao diclofenaco e/ou a outros componentes da formulação;
- Disfunções hematológicas não esclarecidas;
- Em pacientes nos quais crises de asma, reações cutâneas ou rinites são precipitadas pelo uso de ácido acetilsalicílico ou outras drogas com ação inibidora da síntese de prostaglandinas;
- Pacientes com úlcera gástrica ou duodenal;
- Durante o último trimestre da gravidez (veja **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**).

Nos seguintes casos, este medicamento deve ser utilizado somente sob criteriosa avaliação de risco-benefício:

- No primeiro e segundo trimestre da gravidez (veja **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**);
- Durante a amamentação (veja **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**);
- Porfiria induzida.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Pacientes com história de úlcera gástrica ou intestinal, distúrbios gastrintestinais, colite ulcerativa, doença de Morbus Crohn, distúrbios graves da função hepática, hipertensão e/ou insuficiência cardíaca necessitam de cuidadosa supervisão médica. Devido à importante função das prostaglandinas na manutenção da irrigação sanguínea dos rins, particularmente nos pacientes com funções renal ou cardíaca restritas e pacientes que sofreram intervenção cirúrgica de grande porte, este medicamento deve ser administrado, nestes casos, com cuidados redobrados.

O tratamento deve ser suspenso nos raros casos em que durante





7700



o tratamento com este produto ocorrem úlcera ou hemorragia gastrointestinal, o distúrbio da função hepática continua ou se agrava, ou quando há sinais clínicos de uma doença hepática ou de outras manifestações (por exemplo, eosinofilia ou erupção cutânea). Por considerações médicas básicas, os cuidados devem ser redobrados nos pacientes idosos. Durante tratamento prolongado, recomenda-se monitorar o hemograma e as funções hepática e renal. Os pacientes com asma, doenças obstrutivas das vias aéreas, febre do feno, inchaço (tumefação) da mucosa nasal (pólipos nasais) podem ter mais frequentemente reações aos anti-inflamatórios em comparação a outros pacientes, como ataques de asma, edema de Quincke ou urticária (intolerância a analgésicos/asma provocada por analgésicos). Portanto, deve-se tomar especial precaução (prontidão emergencial).

Gravidez e lactação

- Não há experiência clínica suficiente sobre a segurança do uso do produto durante a gravidez humana. Como não está esclarecido a influência da inibição de prostaglandinas sobre a gravidez, o diclofenaco não deve ser utilizado durante as primeiras 6 semanas de gravidez.

- O diclofenaco é contraindicado no último trimestre da gravidez. Devido ao seu mecanismo de ação, podem ocorrer inibição do trabalho de parto, oclusão prematura do *ductus arteriosus Botalli*, tendência aumentada de sangramento da mãe e da criança e aumento da formação de edema na mãe.

- O diclofenaco passa para o leite materno em pequenas quantidades (após doses diárias orais de 140 mg até cerca de 0,1 mg/L). Se possível, deve-se evitar o uso durante o período de lactação.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

Este produto pode diminuir a capacidade de reação. Portanto, a capacidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas pode ser prejudicada, sobretudo quando usado concomitantemente com bebidas alcoólicas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- O uso concomitante de diclofenaco colestiramina e preparados à base de lítio ou de digoxina pode elevar as concentrações plasmáticas de lítio ou de digoxina.

- A administração concomitante deste medicamento com diuréticos ou anti-hipertensivos pode diminuir o efeito destas drogas. Em casos de tratamento concomitante com diuréticos poupadores de potássio e diclofenaco pode ocorrer hipercalemia. Portanto, os níveis séricos de potássio devem ser cuidadosamente monitorados.

- A administração concomitante de corticoides ou outros inibidores da inflamação pode aumentar o risco de sangramentos gastrointestinais. O tratamento concomitante com ácido acetilsalicílico leva a uma diminuição da concentração plasmática do diclofenaco.

A administração de altas doses (por exemplo, mais de 2 cápsulas) pode causar uma inibição transitória da agregação de trombócitos. - Deve-se ter cautela quando anti-inflamatórios não esteroides forem administrados menos de 24 horas antes ou após o tratamento com metotrexato, uma vez que a concentração plasmática de metotrexato pode elevar-se, aumentando assim, sua ação tóxica. - A ação de anti-inflamatórios não esteroides sobre as prostaglandinas renais pode aumentar a nefrotoxicidade da ciclosporina. - Embora os estudos clínicos não tenham mostrado interações entre diclofenaco e anticoagulantes, existem alguns relatos sobre o aumento do risco de sangramento na administração concomitante do diclofenaco com drogas anticoagulantes. Por isto aconselha-se a monitorização desses pacientes.

- Estudos clínicos mostraram que o diclofenaco pode ser administrado concomitantemente com anti-diabéticos, sem influenciar a ação clínica destes. Entretanto, foram relatados casos isolados de reações hipo e hiperglicêmicas após a administração do diclofenaco, o que torna necessária uma adaptação da dosagem dos anti-diabéticos.

REAÇÕES ADVERSAS

- **Trato gastrointestinal:** podem ocorrer (em cerca de 6 a 14% dos pacientes) distúrbios gastrointestinais como náusea, vômito e diarreia, bem como perdas insignificantes de sangue no trato gastrointestinal, que em casos excepcionais, podem levar à anemia. Ocasionalmente podem ocorrer dispepsia, flatulência, cólicas abdominais, anorexia, assim como úlcera gástrica ou intestinal, eventualmente com sangramento e perfuração e em raros casos com hematêmese, melena e diarreia sanguinolenta.

Em casos isolados foram relatados estomatite aftosa, glossite, lesões do esôfago, distúrbios na região hipogástrica (por exemplo, colite hemorrágica não-específica e exacerbação da colite ulcerativa ou da doença de Morbus Crohn) e obstipação.

- **Sistema nervoso central:** ocasionalmente, podem ocorrer distúrbios do sistema nervoso central como cefaleia, excitação, irritabilidade, insônia, fadiga, obnubilação e tontura. Em casos isolados foram relatadas perturbações da sensibilidade, distúrbios do paladar ou da visão (visão turva ou diplopia), zumbidos e perturbações auditivas reversíveis, distúrbios da memória, desorientação, convulsões, angústia, pesadelos, tremor, depressão e outras reações psicóticas. Em raros casos, sonolência. Em casos isolados foram observados sob tratamento com diclofenaco a sintomatologia de meningite asséptica com rigidez da nuca, cefaleia, náuseas, vômitos, febre ou turvação da consciência. Pacientes com doenças auto-imunes (SLE, doença do tecido conectivo misto) podem estar predispostos a esta condição.

- **Pele:** ocasionalmente foram observadas reações de hipersensibilidade como erupções cutâneas e prurido, raramente urticária ou alopecia. Erupções bolhosas, eczema, eritema, fotossensibilidade, púrpura, incluindo púrpura alérgica e reações cutâneas com grave quadro de evolução (síndrome de Stevens-

Johnson, síndrome de Lyell) podem ocorrer isoladamente.

- **Rins:** em casos isolados relatou-se insuficiência renal aguda, alteração da função renal (por exemplo, hematúria) ou outros tipos de comprometimento renal (nefrite intersticial, síndrome nefrótica, necrose papilar).

- **Fígado:** ocasionalmente pode ocorrer um aumento das transaminases séricas (TGO, TGP).

Em casos de tratamento de longa duração podem ocorrer, raramente, lesões hepáticas, hepatite com ou sem icterícia e, em casos isolados, hepatite fulminante mesmo sem sintomas prodrômicos.

- **Sangue:** distúrbios hematopoiéticos (trombocitopenia, leucopenia, agranulocitose, anemia hemolítica e aplástica) podem ocorrer em casos isolados.

Quando do tratamento a longo prazo, deve-se monitorar regularmente o hemograma.

- **Outros sistemas orgânicos:** raramente ocorreram edemas periféricos, sobretudo em pacientes com hipertensão.

Também foram observadas raras reações graves de hipersensibilidade, com sintomas tais como edema facial, tumefação da língua, inchaço da laringe com estreitamento das vias aéreas, falta de ar com risco de crise asmática, taquicardia paroxística e queda da pressão arterial com risco de choque. Se ocorrer algum destes sintomas, que podem aparecer após a primeira administração, a assistência médica é imprescindível. Em casos isolados foram relatadas palpitações, dores no peito e hipertonia.

POSEOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada é de 1 a 2 cápsulas por dia, dependendo da gravidade de cada caso.

Recomenda-se para adultos, 1 cápsula 2 vezes ao dia, se necessário. Nos casos de menor gravidade e de tratamentos prolongados, a administração de 1 cápsula ao dia em geral é suficiente.

Este medicamento deve ser administrado de preferência durante as refeições com um pouco de líquido, não devendo a cápsula ser partida ou mastigada.

A duração do tratamento é determinada pelo grau de gravidade e o tipo da doença. De um modo geral não há limitação de tempo de administração. Este medicamento não é indicado para uso pediátrico.

SUPERDOSE

Foram relatados somente casos isolados de superdose com diclofenaco. Não se conhece um quadro clínico típico associado a uma superdose.

- Sintomas

Podem ocorrer, como sintomas de uma superdose, distúrbios do sistema nervoso central (tontura, cefaleia, hiperventilação, confusão da consciência; em crianças, também podem ocorrer espasmos mioclônicos), distúrbios do trato gastrointestinal (náusea, vômito, dores abdominais, sangramentos) assim como distúrbios da função hepática e renal.

- Tratamento

Não existe um antídoto específico. As medidas terapêuticas em casos de uma superdose são as seguintes: após uma superdose oral, efetuar lavagem gástrica e administração de carvão ativado, o mais rápido possível, para

impedir a absorção da droga. Efetuar tratamento sintomático e de suporte em casos de complicações como hipotensão, insuficiência renal, convulsões, irritações gastrointestinais e depressão respiratória. Medidas específicas como diurese forçada, diálise ou hemoperfusão provavelmente não ajudam na eliminação de anti-inflamatórios não-esteroides, devido a sua alta ligação proteica.

PACIENTES IDOSOS

Em pacientes com idade avançada, deve-se tomar cuidados especiais, reduzindo as doses em idosos debilitados ou de baixo peso e naqueles que estejam sob tratamento com um diurético.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Data de fabricação, prazo de validade e nº do lote: vide cartucho. Farm. Resp.: Dra. Miriam Onoda Fujisawa - CRF-SP nº 10.640 MS - 1.0181.0426

Medley.

Medley Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua Macedo Costa, 55 - Campinas - SP
CNPJ 50.929.710/0001-79 - Indústria Brasileira



Serviço de
Informações Medley
0800 7298000
www.medley.com.br

