

BEXAI[®]
diclofenaco

EMS S/A

Cápsula dura

35 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

BEXAI®

diclofenaco

APRESENTAÇÕES

Cápsulas duras de 35 mg. Embalagem contendo 4, 10, 20 ou 30 unidades.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura de 35 mg contém:

diclofenaco.....35 mg

excipiente* q.s.p.....1 cap dura

* lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmellose sódica, laurilsulfato de sódio, estearilfumarato de sódio.

Componentes da cápsula: gelatina, azul brilhante, azul de indigotina, óxido de ferro amarelo, dióxido de titânio, tinta para impressão branca (goma laca, propilenoglicol, hidróxido de sódio, povidona e dióxido de titânio).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

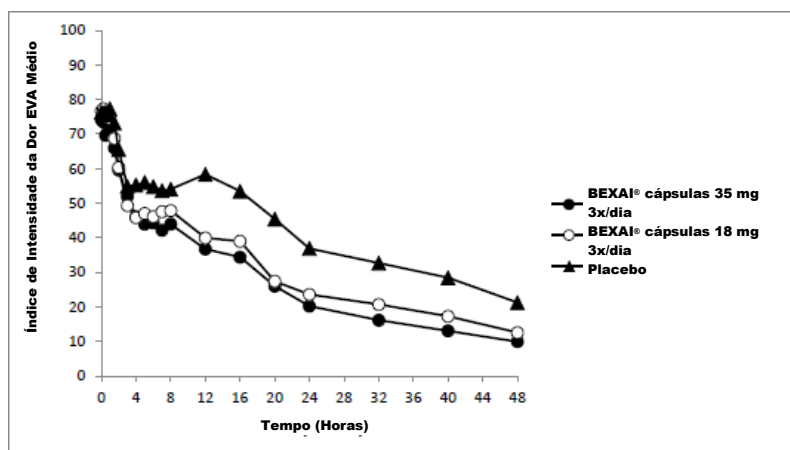
BEXAI® cápsulas duras é indicado para o controle de dor aguda leve a moderada e controle de dor por osteoartrite.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

BEXAI® cápsulas duras é um novo produto que através do uso da tecnologia de fabricação SoluMatrix Fine Particle Technology™ (iCeutica Philadelphia, PA, USA) permite a redução de 20% da dose de diclofenaco comparado às doses atualmente aprovadas, reduzindo a exposição sistêmica total e mantendo a eficácia.¹ A eficácia de **BEXAI®** cápsulas duras no controle da dor aguda foi demonstrada em estudo clínico fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos, randomizados 1:1:1:1, comparando **BEXAI®** cápsulas duras 18 mg e 35 mg administrados três vezes ao dia, placebo, e celecoxibe 400 mg de dose de ataque e 200 mg de 12 em 12 horas em pacientes com dor após bunionectomia (cirurgia para correção do hálux valgo, ou “joanete”). O estudo incluiu 428 pacientes com média de idade de 40 anos (faixa entre 18 e 65 anos) e uma taxa de intensidade de dor mínima de pelo menos 40 mm em uma escala visual análoga (EVA) de 100 mm durante o período de 9 horas após a descontinuação do bloqueio anestésico após cirurgia de bunionectomia.²

A média e a faixa das intensidades de dor no EVA em estado basal foram 74 mm (44 a 100 mm), 77mm (41 a 100 mm), e 76 mm (40 a 100 mm) para os grupos de **BEXAI®** cápsulas duras 35 mg, **BEXAI®** cápsulas duras 18 mg, e placebo, respectivamente. Um comprimido de hidrocodona/acetaminofeno 10 mg/325 mg foi permitido a cada 4 a 6 horas como medicação de resgate. Cerca de 82% dos pacientes no grupo de 35 mg de **BEXAI®** cápsulas duras, 85% dos pacientes no grupo de 18 mg de **BEXAI®** cápsulas duras e 97% dos pacientes no grupo de placebo tomaram medicação de resgate para o controle da dor durante o estudo. As intensidades de dor média ao longo do tempo são representadas para os grupos de tratamento na Figura 1.² **BEXAI®** cápsulas duras 18 mg e 35 mg demonstrou eficácia superior ao placebo na redução da intensidade da dor. A magnitude do efeito terapêutico do **BEXAI®** cápsulas duras 35 mg foi numericamente superior ao efeito terapêutico do celecoxibe 400 mg, porém não foram estatisticamente comparados. **BEXAI®** cápsulas duras 35 mg, em formulação que contém partículas submicrônicas, apresentou início da analgesia em 30 minutos após a administração oral da cápsula. **BEXAI®** cápsulas duras de 35 mg e 18 mg foram bem toleradas; não houve relação entre a dose (18 e 35 mg) e ocorrência de eventos adversos entre os grupos de tratamento.²

Figura 1 - Intensidade da Dor Média Durante 48 Horas para os Grupos de **BEXAI**[®] 18 mg, **BEXAI**[®] 35 mg e Placebo



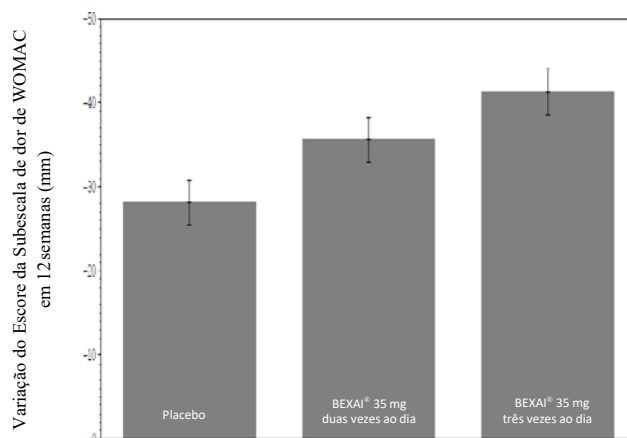
A eficácia de **BEXAI**[®] cápsulas duras no controle de dor por osteoartrite de joelho e quadril foi demonstrada em estudo clínico fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com grupos paralelos, que comparou **BEXAI**[®] cápsulas duras 35 mg administrado duas vezes ao dia versus **BEXAI**[®] cápsulas duras 35 mg três vezes ao dia versus placebo durante 12 semanas, em pacientes com osteoartrite do joelho ou quadril. O estudo incluiu 305 pacientes com média de idade de 62 anos (faixa entre 41 e 90 anos). A dor por osteoartrite foi medida utilizando a Subescala de Dor do Índice de Osteoartrite da Universidade Western Ontario e McMaster (Subescala de Dor de WOMAC).³

No baseline, a Média do Escore da Subescala de Dor WOMAC nos grupos de tratamento foi 75 mm na EVA de 0 a 100 mm. O parâmetro de eficácia primária foi a alteração com relação ao valor basal em 12 semanas na Subescala de Dor WOMAC. As conclusões desse estudo foram: **BEXAI**[®] cápsulas duras 35 mg três vezes ao dia reduziu a dor por osteoartrite em comparação ao placebo, conforme medido pelo Índice da Subescala de Dor WOMAC. A eficácia de **BEXAI**[®] cápsulas duras no tratamento da dor associada à osteoartrite foi demonstrada em análises primárias, secundárias e post-hoc na dose de 35 mg três vezes ao dia. Houve melhora nos sintomas de osteoartrite. Embora a dose de 35 mg duas vezes ao dia não tenha sido estatisticamente significativa na análise primária de eficácia ($p=0,079$), a eficácia dessa dosagem foi demonstrada em outras análises secundárias e post-hoc. Benefícios consistentes na Subescala de WOMAC de funcionalidade, limitação articular e rigidez foram observados em ambos grupos de tratamento com **BEXAI**[®] cápsulas duras (35 mg duas vezes ao dia e 35 mg três vezes ao dia).³

BEXAI[®] cápsulas duras 35 mg foi bem tolerado, com perfil de segurança consistente com dados conhecidos da classe farmacológica a que pertence. Além disso, não houve eventos cardiovasculares, gastrintestinais ou renais significativos em nenhum dos grupos de tratamento.³

A variação do Escore da Subescala de dor de WOMAC na Semana 12 está retratada na Figura 2.

Figura 2: Diferença entre a linha de base e após 12 semanas de Tratamento no Escore da Subescala de dor de WOMAC.



Outro estudo clínico, fase 3, multicêntrico, aberto, avaliou a segurança do **BEXAI**[®] cápsulas duras 35 mg duas vezes ao dia por 52 semanas, podendo a dose ser aumentada para 35 mg três vezes ao dia, em pacientes com dor associada à osteoartrite de joelho ou quadril. Foram selecionados 602 voluntários para participar do

estudo; 426 (70,9%) receberam **BEXAI**[®] cápsulas duras por 6 meses ou mais e 268 (44,6%) por pelo menos 12 meses. A média de idade do total dos indivíduos do estudo foi aproximadamente 60 anos. Um número considerável de indivíduos (299 sujeitos – 49,8%) permaneceu com a dose inicial de **BEXAI**[®] cápsulas duras 35 mg duas vezes ao dia durante o todo o estudo. **BEXAI**[®] cápsulas duras de 35 mg foi bem tolerado durante as 52 semanas do estudo. Esse estudo comprovou a segurança do uso de **BEXAI**[®] cápsulas duras de 35 mg a longo prazo (12 meses) no tratamento dos sintomas de dor em pacientes com diagnóstico de osteoartrite. Adicionalmente, esse estudo também demonstrou a melhora sustentada na qualidade de vida dos pacientes com osteoartrite tratados com **BEXAI**[®] cápsulas duras no período de 1 ano.⁴ A maioria dos indivíduos (58,6%) recebeu a dose cumulativa variando de 0 a 25.480 mg de **BEXAI**[®] cápsulas duras de 35 mg durante o estudo. A média cumulativa foi de 22.315 mg.¹

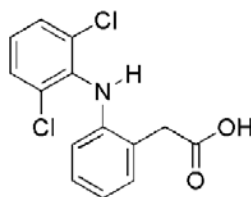
Referências bibliográficas

1. Dossier **BEXAI**[®].
2. Gibofsky A et al. Lower-Dose Diclofenac Submicron Particle Capsules Provide Early and Sustained Acute Patient Pain Relief in a Phase 3 Study. *Postgrad Med.* 2013; 125(5).
3. Gibofsky A et al. Efficacy and safety of low-dose submicron diclofenac for the treatment of osteoarthritis pain: a 12 week, phase 3 study. *Current Medical Research & Opinion.* 2014:1-11.
4. Altman RD et al. Low-dose SoluMatrix diclofenac in the treatment of osteoarthritis: A 1-year, open-label, Phase III safety study. *Postgrad Med.*; 2015; Early Online:1-12.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

BEXAI[®] cápsulas duras contém o princípio ativo diclofenaco com tamanho de partícula médio de 200 a 800 nanômetros. O diclofenaco é um medicamento anti-inflamatório não-esteroidal (AINE) à base de ácido benzoacético. **BEXAI**[®] cápsulas duras está disponível como cápsulas de gelatina dura de 35 mg para administração oral. O nome químico do diclofenaco é 2-[(2, 6-diclorofenil) amino] ácido benzoacético. O peso molecular é 296,15. Sua fórmula molecular é C₁₄H₁₁Cl₂NO₂, e tem a seguinte fórmula estrutural.



Mecanismo de Ação

BEXAI[®] cápsulas duras pertence a um grupo de medicamentos chamados anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) que apresenta atividades anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas.

O mecanismo de ação de **BEXAI**[®] cápsulas duras, como o de outros AINEs, não é completamente compreendido. No entanto, acredita-se que se dê a partir da inibição das vias de ciclooxigenase (COX-1 e COX-2) e inibição da síntese de prostaglandinas, responsáveis pelo processo inflamatório, algico e febril.

BEXAI[®] cápsulas duras não apresenta nenhum efeito na causa da inflamação ou febre.

Farmacocinética

A biodisponibilidade relativa de **BEXAI**[®] cápsulas duras 35 mg foi comparada a comprimidos de liberação imediata (IR) de diclofenaco potássico de 50 mg em 39 pacientes saudáveis em condições de jejum e alimentados em um estudo cruzado de dose única.

BEXAI[®] cápsulas duras 35 mg não resulta em uma exposição sistêmica equivalente aos comprimidos de liberação imediata de diclofenaco potássico de 50 mg. Quando administrada em jejum, uma dose 20% mais baixa de **BEXAI**[®] cápsulas duras resultou em uma exposição sistêmica média (AUC_{inf}) 23% mais baixa e em uma concentração de pico média (C_{max}) 26% mais baixa em comparação aos comprimidos de liberação imediata de diclofenaco potássico. O tempo para alcance do pico de concentração (T_{max}) foi semelhante para **BEXAI**[®] cápsulas duras e comprimidos de liberação imediata de diclofenaco potássico, e foi de ~1 hora para ambos.

Quando administrada em pacientes alimentados, uma dose 20% mais baixa de **BEXAI**[®] cápsulas duras resultou em uma exposição sistêmica média (AUC_{inf}) 23% mais baixa e em uma (C_{max}) média 48% mais baixa em comparação aos comprimidos de liberação imediata de diclofenaco potássico. A T_{max} para **BEXAI**[®] cápsulas duras foi atrasada em aproximadamente 1 hora em comparação aos comprimidos de liberação imediata de diclofenaco potássico (3,32 horas versus 2,33 horas, respectivamente).

Quando administrado em pacientes alimentados, **BEXAI**[®] cápsulas duras resultou em uma exposição sistêmica

média (AUC_{inf}) 11% mais baixa e em uma C_{max} médio 60% mais baixo em comparação às análises de **BEXAI**[®] cápsulas duras tomado em jejum. Enquanto isso, os comprimidos de liberação imediata de diclofenaco potássico administrados em pacientes alimentados resultaram em uma exposição sistêmica média (AUC_{inf}) 8%-10% mais baixa e em uma C_{max} média 28%-43% mais baixo em comparação as condições de jejum, com base nos resultados de dois estudos de efeito de alimento individuais. A T_{max} para **BEXAI**[®] cápsulas duras foi atrasada em aproximadamente 2,32 horas em pacientes alimentados em comparação a condições de jejum (3,32 horas versus 1,00 hora, respectivamente), enquanto que a T_{max} para os comprimidos de liberação imediata de diclofenaco potássico foi atrasada em aproximadamente 1,00 - 1,33 horas em pacientes alimentados em comparação a condições de jejum (1,70 versus 0,74 horas e 2,33 versus 1,00 horas, respectivamente em dois estudos).

Não houve diferenças na meia-vida de eliminação entre **BEXAI**[®] cápsulas duras e os comprimidos de liberação imediata de diclofenaco potássico em condições de pacientes alimentados ou em jejum.

Absorção

O diclofenaco é 100% absorvido após a administração oral em comparação à administração IV, conforme medido por análises na urina. No entanto, devido ao metabolismo de primeira passagem, somente cerca de 50% da dose absorvida é disponível sistemicamente. Após a administração oral repetida, não ocorreu nenhum acúmulo de diclofenaco no plasma.

A administração de **BEXAI**[®] cápsulas duras 18 mg e 35 mg foi associada com a farmacocinética proporcional da dose.

Tomar **BEXAI**[®] cápsulas duras com alimento causa uma redução significativa na taxa, mas não na extensão geral da absorção sistêmica do diclofenaco em comparação com a administração de **BEXAI**[®] cápsulas duras em estômago vazio. **BEXAI**[®] cápsulas duras resulta em uma C_{max}, 60% mais baixa, AUC_{inf} 11% mais baixa e T_{max} 2,32 horas postergada (1,0 hora durante jejum versus 3,32 horas durante alimentados) em condição de alimentados em comparação à condição em jejum. A eficácia de **BEXAI**[®] cápsulas duras quando administrado com alimento não foi estudada em estudos clínicos. A C_{max} reduzida pode estar associada com uma eficácia reduzida. Tomar **BEXAI**[®] cápsulas duras com alimentos pode causar uma redução na eficácia em comparação com a administração de **BEXAI**[®] cápsulas duras em estômago vazio.

Distribuição

O volume aparente de distribuição (V/F) do diclofenaco potássico é 1,3 L/kg. O diclofenaco é mais do que 99% ligado às proteínas séricas em humanos, primariamente à albumina. A ligação à proteína sérica é constante ao longo da faixa de concentração (0,15-105 mg/mL) alcançada com doses recomendadas.

O diclofenaco se difunde para dentro e para fora do líquido sinovial. A difusão para a articulação ocorre quando os níveis plasmáticos são maiores do que aqueles no líquido sinovial, e, depois disso, o processo se reverte e os níveis de líquido sinovial são maiores do que os níveis plasmáticos. Não se sabe se a difusão para a articulação desempenha um papel na eficácia do diclofenaco.

Eliminação

O diclofenaco é eliminado através do metabolismo e subsequente excreção urinária e biliar do glucuronídeo e conjugados de sulfato dos metabólitos. A meia-vida terminal do diclofenaco inalterado é de aproximadamente 2 horas.

Metabolismo

Cinco metabólitos do diclofenaco foram identificados no plasma e na urina em humanos. Os metabólitos incluem 4'-hidroxi-, 5-hidroxi-, 3'-hidroxi-, 4',5-di-hidroxi- e 3'-hidroxi-4'-metoxi diclofenaco. O principal metabólito do diclofenaco, 4'-hidroxi-diclofenaco, possui uma atividade farmacológica muito fraca. A formação do 4'-hidroxi-diclofenaco é primariamente mediada pela CYP2C9. Tanto o diclofenaco quanto seus metabólitos oxidativos são submetidos à glucuronidação ou sulfação seguidos por excreção biliar. A acil-glucuronidação mediada por UGT2B7 e a oxidação mediada pela CYP2C8 também desempenham um papel no metabolismo do diclofenaco. A CYP3A4 é responsável pela formação de metabólitos menores, 5-hidroxi e 3'-hidroxi-diclofenaco. Em pacientes com disfunção renal, as concentrações de pico dos metabólitos 4'-hidroxi e 5--hidroxi -diclofenaco foram aproximadamente 50% e 4% do composto de origem após uma dose oral única em comparação a 27% e 1% em pacientes saudáveis normais.

Excreção

O diclofenaco é eliminado através do metabolismo e subsequente excreção urinária e biliar do glucuronídeo e conjugados de sulfato dos metabólitos. Pouco ou nenhum diclofenaco inalterado livre é excretado na urina. Aproximadamente 65% da dose é excretada na urina, e aproximadamente 35% na bile como conjugados de diclofenaco inalterados mais metabólitos. Uma vez que a eliminação renal não é uma via significativa de

eliminação para o diclofenaco inalterado, um ajuste na dosagem em pacientes com disfunção renal leve a moderada não é necessário. A meia-vida terminal do diclofenaco inalterado é de aproximadamente 2 horas.

Populações especiais

Idade - População pediátrica: A farmacocinética do **BEXAI®** cápsulas duras não foi investigada em pacientes pediátricos.

Raça/Etnia: Diferenças na farmacocinética devido à raça/etnia não foram identificadas.

Comprometimento renal: A farmacocinética do diclofenaco foi investigada em pacientes com insuficiência renal. Nenhuma diferença na farmacocinética do diclofenaco foi detectada em estudos de pacientes com comprometimento renal. Em pacientes com comprometimento renal (clearance de insulina 60-90, 30-60, e menos do que 30 mL/min; N=6 em cada grupo), os valores de AUC e a taxa de eliminação foram comparáveis àqueles em pacientes saudáveis. No entanto, em pacientes com disfunção renal, as concentrações de pico dos metabólitos 4'-hidroxi e 5--hidroxi -diclofenaco foram aproximadamente 50% e 4% do composto de origem após uma dose oral única em comparação a 27% e 1% em pacientes saudáveis normais.

Comprometimento hepático: Nenhum estudo dedicado à farmacocinética do diclofenaco em pacientes com comprometimento hepático foi realizado. O metabolismo hepático é responsável por quase 100% da eliminação do diclofenaco. Portanto, em pacientes com comprometimento hepático, iniciar com a dose mais baixa e, se a eficácia não for alcançada, considerar o uso de um produto alternativo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

BEXAI® cápsulas duras é contraindicado em pacientes com:

- hipersensibilidade conhecida (ex. reações anafilactoides e reações cutâneas sérias) ao diclofenaco ou quaisquer componentes dessa formulação;
- histórico de reações alérgicas, asma, urticária ou outra reação do tipo alérgica depois de tomar ácido acetilsalicílico ou outros AINEs (ex. ácido acetilsalicílico, diclofenaco ou ibuprofeno). Reações do tipo anafiláticas severas e raramente fatais a AINEs foram relatadas em tais pacientes;
- histórico de insuficiência renal, hepática e/ ou cardíaca graves;
- histórico de úlcera péptica ou intestinal, bem como hematemese, melena;
- dor perioperatória diante de um quadro de cirurgia de revascularização miocárdica (bypass de artéria coronária).
- gestação após 30 semanas.

Categoria de risco C antes de 30 semanas de gestação. Até 30 semanas de gestação este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Categoria de risco D a partir de 30 semanas de gestação. A partir de 30 semanas de gestação este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose- galactose.

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Eventos cardiovasculares trombóticos

Estudos clínicos de diversos AINEs não-seletivos e seletivos de COX-2 de até três anos de duração mostraram um risco elevado de eventos cardiovasculares (CV) trombóticos severos, infarto do miocárdio e AVC, que podem ser fatais. Todos os AINEs, tanto não- seletivos quanto seletivos de COX-2, podem apresentar risco semelhante. Pacientes com doença CV ou fatores de risco para doença CV podem estar sob maior risco. Para minimizar o potencial risco para um evento adverso CV em pacientes tratados com um AINE, utilize a dose eficaz mais baixa pela duração mais curta possível. Médicos e pacientes devem permanecer alerta para o desenvolvimento de tais eventos, mesmo na ausência de sintomas CV anteriores. Informe aos pacientes sobre os sinais e/ou sintomas de eventos CV graves e as ações a serem tomadas se ocorrerem.

Dois grandes estudos clínicos controlados de um AINE seletivo de COX-2 para o tratamento de dor nos primeiros 10-14 dias após cirurgia de revascularização miocárdica observaram uma incidência elevada de infarto do miocárdio e AVC.

Não há evidência consistente de que o uso concomitante de ácido acetilsalicílico atenua o risco elevado de eventos CV trombóticos graves associados com o uso de AINE. O uso concomitante de ácido acetilsalicílico e

um AINE, tal como diclofenaco, aumenta substancialmente o risco de eventos gastrointestinais graves.

Efeitos Gastrointestinais (GI) – Risco de Ulceração, Hemorragia e Perfuração GI

O uso de AINEs, incluindo **BEXAI**[®] cápsulas duras, podem causar eventos adversos gastrointestinais (GI) graves, incluindo inflamação, sangramento, ulceração e perfuração do estômago, intestino delgado ou intestino grosso, o que pode ser fatal. Esses eventos adversos graves podem ocorrer em qualquer momento, com ou sem sinais de alerta, em pacientes tratados com AINEs. Somente um em cada cinco pacientes, que desenvolvem um evento adverso sério GI superior em tratamento com AINE era sintomático. Úlceras do trato GI superior, sangramento agudo ou perfuração causados por AINEs ocorrem em aproximadamente 1% dos pacientes tratados por 3-6 meses, e em cerca de 2-4% dos pacientes tratados por um ano. Essas tendências de eventos adversos GI continuam ao longo do uso de AINE, aumentando a probabilidade de ocorrer um evento GI grave em algum momento durante o curso da terapia. No entanto, mesmo a terapia com AINE em curto prazo não ocorre sem risco.

A prescrição de AINEs, incluindo **BEXAI**[®] cápsulas duras, deve ser criteriosa e, quando imprescindível, deve ser feita com extrema cautela a pacientes com histórico anterior de doença ulcerosa ou sangramento gastrointestinal. Pacientes com histórico anterior de úlcera péptica e/ou sangramento gastrointestinal utilizando AINEs apresentam um risco 10 vezes maior para o desenvolvimento de sangramento GI em comparação aos pacientes com nenhum desses fatores de risco. Outros fatores que aumentam o risco para sangramento GI em pacientes tratados com AINEs incluem o uso concomitante de corticosteroides ou anticoagulantes via oral, duração mais longa de terapia com AINE, fumo, uso de álcool, idade avançada e estado de saúde geral insatisfatório. Os relatos mais comuns de eventos GI fatais são em pacientes idosos ou debilitados e, portanto, um cuidado especial deve ser tomado ao tratar essa população.

Para minimizar o potencial risco para um evento GI adverso em pacientes tratados com um AINE, utilize a dose eficaz mais baixa e pela duração mais curta possível. Pacientes e médicos devem permanecer alertas para sinais e sintomas de ulceração e sangramento GI durante o tratamento com AINE, e iniciar imediatamente avaliação e tratamento adicionais em caso de suspeita de evento adverso sério GI. Isso deve incluir a descontinuação do AINE até que um evento adverso sério GI seja descartado. Para pacientes sob alto risco, terapias alternativas que não incluam AINEs devem ser consideradas.

Efeitos hepáticos

Elevações de uma ou mais enzimas hepáticas podem ocorrer durante a terapia com **BEXAI**[®] cápsulas duras. Essas anormalidades laboratoriais podem progredir, permanecerem inalteradas ou podem ser temporárias com a terapia contínua. Elevações limitrofes (logo acima do limite superior a 3 vezes a normalidade) de transaminases foram observadas em aproximadamente 15% dos pacientes tratados com diclofenaco. Dos marcadores de função hepática, ALT (alanina aminotransferase) é recomendada para o monitoramento de lesão hepática.

Em estudos clínicos de produtos contendo diclofenaco, elevações significativas (isto é, mais do que 3 vezes o valor da normalidade) de AST (aspartato aminotransferase) (ALT não foi medida em todos os estudos) foram observadas em cerca de 2% de aproximadamente 5.700 pacientes em algum tempo durante o tratamento com diclofenaco.

Em um grande estudo clínico aberto e controlado de diclofenaco sódico de 3.700 pacientes tratados por 2-6 meses, os pacientes foram monitorados primeiramente em 8 semanas, e 1.200 pacientes foram monitorados novamente em 24 semanas. Elevações significativas de ALT e/ou AST ocorreram em cerca de 4% dos pacientes, e incluem elevações acentuadas (maiores do que 8 vezes o valor da normalidade) em cerca de 1% dos 3.700 pacientes. Neste estudo aberto, uma incidência mais alta de elevações limitrofes (menos do que 3 vezes o valor da normalidade), moderadas (3-8 vezes o valor da normalidade) e acentuadas (maiores do que 8 vezes o valor da normalidade) de ALT ou AST foi observada em pacientes recebendo diclofenaco em comparação a outros AINEs. Elevações nas transaminases foram observadas com maior frequência em pacientes com osteoartrite do que naqueles com artrite reumatoide.

Praticamente todas as elevações significativas nas transaminases foram detectadas antes de os pacientes ficarem sintomáticos. Testes anormais ocorreram durante os 2 primeiros meses de tratamento com diclofenaco em 42 de 51 pacientes em todos os estudos clínicos desenvolvendo elevações acentuadas na transaminase.

Em relatos pós-venda, casos de hepatotoxicidade induzida por medicamento foram relatados no primeiro mês e, em alguns casos, nos 2 primeiros meses de tratamento, mas podem ocorrer em qualquer momento durante tratamento com diclofenaco. A vigilância pós- comercialização relatou casos de reações hepáticas severas, incluindo necrose hepática, icterícia, hepatite fulminante com e sem icterícia e insuficiência hepática. Alguns desses casos relatados resultaram em fatalidades ou transplante de fígado.

Os médicos devem medir as transaminases periodicamente em pacientes recebendo terapia a longo prazo com **BEXAI**[®] cápsulas duras, uma vez que a hepatotoxicidade pode se desenvolver sem um pródrômo de sintomas diferenciados. Os tempos ideais para realizar a primeira e as subseqüentes medições da transaminase não são

conhecidos. Com base em dados de estudo clínico e experiências pós-comercialização, as transaminases devem ser monitoradas dentro de 4 a 8 semanas após o início do tratamento com diclofenaco. No entanto, reações hepáticas severas podem ocorrer em qualquer momento durante o tratamento com diclofenaco. Se os testes hepáticos anormais persistirem ou piorarem, se os sinais e/ou sintomas clínicos consistentes com doença hepática se desenvolverem, ou em caso de ocorrência de manifestações sistêmicas (ex. eosinofilia, erupção cutânea, dor abdominal, diarreia, urina escura, etc.), descontinue a administração de **BEXAI**[®] cápsulas duras imediatamente.

Para minimizar a possibilidade de que a lesão hepática se torne mais severa entre as medições de transaminase, informe os pacientes sobre os sinais e sintomas de alerta de hepatotoxicidade (ex. náusea, fadiga, letargia, diarreia, prurido, icterícia, desconforto no quadrante superior direito do abdome e sintomas "semelhantes aos de gripe") e a ação apropriada que os pacientes devam tomar se esses sinais e sintomas ocorrerem.

Para minimizar o potencial risco para um evento adverso relacionado ao fígado em pacientes tratados com **BEXAI**[®] cápsulas duras, utilize a dose eficaz mais baixa pela duração mais curta possível. Tenha cautela ao prescrever **BEXAI**[®] cápsulas duras com medicamentos concomitantes que sejam conhecidos por serem potencialmente hepatotóxicos (ex. acetaminofeno, determinados antibióticos e antiepilépticos).

Hipertensão

Os AINEs, incluindo **BEXAI**[®] cápsulas duras, podem levar a um novo início ou piora de hipertensão pré-existente, e qualquer um deles pode contribuir com a incidência elevada de eventos CV. Utilize AINEs, incluindo **BEXAI**[®] cápsulas duras, com cuidado em pacientes com hipertensão. Monitore a pressão arterial (PA) atentamente durante o início do tratamento com AINE e ao longo do curso do tratamento.

Pacientes tomando inibidores da ECA, tiazídicos ou diuréticos de alça podem ter uma resposta comprometida a esses tratamentos quando estiverem tomando AINEs.

Insuficiência cardíaca congestiva e Edema

Retenção de fluidos e edema foram observados em alguns pacientes tomando AINEs. Utilizar **BEXAI**[®] cápsulas duras com cautela em pacientes com retenção de líquidos ou insuficiência cardíaca.

Efeitos renais

Tenha cautela ao iniciar tratamento com **BEXAI**[®] cápsulas duras em pacientes com desidratação pelo risco de disfunção renal.

A administração a longo prazo de AINEs resultou em necrose papilar renal e outras lesões renais. A toxicidade renal também foi observada em pacientes nos quais as prostaglandinas renais tiveram um papel compensatório na manutenção da perfusão renal. Nesses pacientes, a administração de um AINE pode causar uma redução dependente da dose na formação da prostaglandina e, secundariamente, no fluxo sanguíneo renal, o que pode desencadear uma descompensação renal. Os pacientes com mais alto risco dessa reação são aqueles com disfunção renal prévia, insuficiência cardíaca, disfunção hepática, pessoas tomando diuréticos e inibidores da ECA e idosos. A descontinuação da terapia com AINE é geralmente seguida pela recuperação para o estado pré-tratamento. No entanto, danos mais graves podem levar o paciente a necessitar de diálise.

Nenhuma informação está disponível a partir de estudos clínicos controlados com relação ao uso de **BEXAI**[®] cápsulas duras em pacientes com doença renal avançada. Sendo assim, o tratamento com **BEXAI**[®] cápsulas duras não é recomendado em pacientes com doença renal avançada. Se a terapia com **BEXAI**[®] cápsulas duras tiver que ser iniciada, monitore a função renal do paciente atentamente.

Reações anafilactoides

Assim como com outros AINEs, reações anafiláticas podem ocorrer em pacientes sem exposição anterior conhecida ao **BEXAI**[®] cápsulas duras. **BEXAI**[®] cápsulas duras é contraindicado em pacientes com a tríade da ácido acetilsalicílico. Esse complexo de sintomas ocorre tipicamente em pacientes asmáticos que apresentam rinite com ou sem pólipos nasais, ou que apresentam broncoespasmo severo e potencialmente fatal depois de tomar ácido acetilsalicílico ou outros AINEs.

O médico deve orientar o paciente a procurar ajuda emergencial em serviço de saúde caso ocorra uma reação anafilactoide.

Reações adversas na pele

Os AINEs, incluindo **BEXAI**[®] cápsulas duras, podem causar reações adversas sérias na pele, tais como dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (TEN), que podem ser fatais. Esses eventos graves podem ocorrer sem aviso. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de manifestações sérias na pele, e descontinuar **BEXAI**[®] cápsulas duras no primeiro aparecimento de erupção cutânea ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Toxicidade fetal

Gestação

Categoria de risco C antes de 30 semanas de gestação. Até 30 semanas de gestação este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Categoria de risco D a partir de 30 semanas de gestação. A partir de 30 semanas de gestação este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Não há estudos adequados e bem controlados de **BEXAI**[®] cápsulas duras em mulheres grávidas.

A partir de 30 semanas de gestação, **BEXAI**[®] cápsulas duras, bem como os demais AINEs, devem ser evitados em mulheres grávidas devido ao risco de fechamento prematuro do canal arterial fetal.

BEXAI[®] cápsulas duras pode causar dano fetal quando administrado a partir de 30 semanas de gestação. Se esse medicamento for utilizado durante esse período na gestação, a paciente deve ser informada sobre o potencial risco ao feto.

Antes de 30 semanas de gestação, **BEXAI**[®] cápsulas duras deve ser utilizado durante a gravidez somente se o benefício justificar o risco potencial ao feto.

Em animais, não há evidências de teratogenicidade em estudos de reprodução de camundongos, ratos e coelhos com doses de diclofenaco equivalentes a aproximadamente 1 a 2 vezes a dose máxima de **BEXAI**[®] cápsulas duras recomendada para humanos (105 mg/dia). Em ratos, toxicidade materna por diclofenaco foi associada com distócia, gestação prolongada, baixo peso e diminuição do crescimento fetal e menor sobrevivência fetal. O diclofenaco atravessa a barreira placentária em camundongos, ratos e humanos.

Lactação

Baseado em dados disponíveis, assim como outros AINEs, pequenas quantidades de diclofenaco podem passar para o leite materno. Desta forma, **BEXAI**[®] cápsulas duras não deve ser administrado durante a amamentação para evitar efeitos indesejáveis no recém-nascido.

Fertilidade

O diclofenaco administrado em ratos masculinos e femininos na dose de 4 mg/Kg/dia (0,4 vezes a dose máxima recomendada em humanos baseado na superfície corporal) não afetou a fertilidade. No entanto, os AINEs em geral podem prejudicar a fertilidade feminina e por isto que deve ser evitado por mulheres que estão tentando engravidar. Para mulheres que tenham dificuldade de engravidar ou cuja fertilidade está sob investigação, a descontinuação do **BEXAI**[®] cápsulas duras deve ser considerada.

Doença Responsiva a Corticosteroides

Não se pode esperar que **BEXAI**[®] cápsulas duras substitua corticosteroides ou que trate insuficiência por corticosteroides. A descontinuação abrupta de corticosteroides pode levar à exacerbação de doença responsiva a corticosteroide. Pacientes em terapia com corticosteroide prolongada devem ter sua terapia lenta e gradativamente reduzida se for tomada a decisão de descontinuar a administração de corticosteroides.

Mascaramento de Inflamação e Febre

A atividade farmacocinética de **BEXAI**[®] cápsulas duras na redução da inflamação e possivelmente febre pode diminuir a sensibilidade dos sinais diagnósticos na detecção de complicações infecciosas de condições dolorosas presumidas não infecciosas.

Efeitos hematológicos

Pode ocorrer anemia em pacientes recebendo AINEs, incluindo **BEXAI**[®] cápsulas duras. Isso pode ser devido à retenção de fluidos, perda de sangue oculto ou visível pelo trato GI ou por um defeito da eritropoiese não completamente descrito. Nos pacientes em terapia a longo prazo com AINEs, incluindo **BEXAI**[®] cápsulas duras, verifique os níveis de hemoglobina ou o hematócrito caso ocorram quaisquer sinais ou sintomas de anemia ou perda de sangue.

Os AINEs inibem a agregação de plaquetas e podem prolongar o tempo de sangramento em alguns pacientes. Diferente do ácido acetilsalicílico, seu efeito sobre a função plaquetária é quantitativamente menor, de menor duração e reversível. Monitore cuidadosamente os pacientes tratados com **BEXAI**[®] cápsulas duras que possam apresentar alterações na função plaquetária, tais como aqueles com distúrbios de coagulação ou pacientes recebendo anticoagulantes.

Uso em pacientes com asma pré-existente

Pacientes com asma podem ter asma sensível à ácido acetilsalicílico. O uso de ácido acetilsalicílico em pacientes com asma sensível a ácido acetilsalicílico foi associado com broncoespasmo severo, que pode ser

fatal. Uma vez que a reatividade, incluindo broncoespasmo, entre ácido acetilsalicílico e outros AINEs foi relatada nesses pacientes sensíveis ao ácido acetilsalicílico, **BEXAI**[®] cápsulas duras é contraindicado a pacientes com essa forma de sensibilidade ao ácido acetilsalicílico, e deve ser utilizado com cuidado em todos os pacientes com asma pré-existente.

Monitoramento

Uma vez que ulcerações e sangramento graves no trato GI podem ocorrer sem sintomas de alerta, os médicos devem realizar monitoramento para sinais ou sintomas de sangramento do trato GI. Para pacientes em tratamento a longo prazo com AINEs, verificar periodicamente o hemograma e o perfil de bioquímico, incluindo testes de função hepática. Descontinue **BEXAI**[®] cápsulas duras se os testes hepáticos ou testes renais anormais persistirem ou piorarem.

Uso pediátrico

A segurança e eficácia de **BEXAI**[®] cápsulas duras em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Uso Geriátrico

Assim como com qualquer AINEs, pessoas acima de 65 anos de idade devem ser tratadas com cautela. Em geral, a seleção da dose para tratamento de idosos deve ser feita com cautela geralmente iniciado o tratamento com a menor dose possível considerando que esses pacientes mais frequentemente apresentam declínio da função hepática, renal, cardíaca e doenças concomitantes, além do uso de outras medicações simultaneamente. Os metabólitos do diclofenaco são predominantemente excretados pelos rins, e o risco de reações adversas a esses medicamentos pode ser maior em pacientes com algum comprometimento da função renal. Como idosos são mais susceptíveis a apresentar diminuição da função renal, a dosagem deve ser selecionada com cautela nessa população e recomenda-se o monitoramento da função renal. O risco de sangramento GI aumenta entre os idosos, sendo que a maioria dos eventos adversos GI fatais são em idosos ou pacientes debilitados. Dessa forma, deve-se ter atenção especial ao usar AINEs em idosos.

Habilidade de dirigir e/ou operar máquinas

É improvável que o uso de **BEXAI**[®] cápsulas duras afete a capacidade de dirigir, operar máquinas ou fazer outras atividades que requeiram atenção especial.

Atenção: Contém lactose.

Atenção: Contém os corantes azul brilhante, azul de indigotina, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo.

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

ácido acetilsalicílico

Quando administrado com ácido acetilsalicílico, a ligação de **BEXAI**[®] cápsulas duras às proteínas plasmáticas é reduzida. A significância clínica desse fato não é conhecida. No entanto, assim como outros AINEs, a administração concomitante de **BEXAI**[®] cápsulas duras e ácido acetilsalicílico não é recomendada devido ao potencial de graves e frequentes reações adversas GI.

anticoagulantes

Os efeitos de anticoagulantes associados, tais como varfarina e AINEs, no sangramento GI são sinérgicos. Isso significa que os usuários de ambos os medicamentos simultaneamente apresentam um risco mais elevado de sangramento GI grave do que usuários de um desses medicamentos isoladamente.

inibidores da ECA

Os AINEs podem reduzir o efeito anti-hipertensivo dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA). Deve-se levar em consideração essa interação em pacientes tomando AINEs concomitantemente com inibidores da ECA.

diuréticos

Estudos clínicos, bem como observações pós-comercialização, demonstraram que os AINEs podem reduzir o efeito natriurético da furosemida e tiazídicos em alguns pacientes. Essa resposta foi atribuída à inibição da síntese de prostaglandinas renais. Durante a terapia concomitante de **BEXAI**[®] cápsulas duras com esses diuréticos, deve-se observar atentamente os pacientes em relação a sinais de insuficiência renal, bem como para garantir a eficácia diurética.

lítio

Os AINEs produziram uma elevação dos níveis de lítio no plasma e redução no clearance de lítio renal. A concentração mínima média de lítio aumentou em 15%, e o clearance renal reduziu em aproximadamente 20%. Esses efeitos foram atribuídos à inibição da síntese de prostaglandinas renais pelo AINE. Sendo assim, quando AINEs e lítio são administrados concomitantemente, observar os pacientes cuidadosamente para sinais de toxicidade por lítio.

metotrexato

Os AINEs foram relatados por inibirem de forma competitiva o acúmulo de metotrexato em lâminas de rim de coelho. Isso indica que os AINEs podem aumentar a toxicidade do metotrexato. Utilize AINEs com cautela quando forem administrados concomitantemente com metotrexato.

ciclosporina

Os AINEs podem afetar as prostaglandinas renais e aumentar a toxicidade da ciclosporina. Portanto, a terapia concomitante com AINEs pode aumentar a nefrotoxicidade da ciclosporina. Utilize AINEs com cautela quando forem administrados concomitantemente com ciclosporina.

pemetrexede

A administração concomitante de **BEXAI**® cápsulas duras e pemetrexede deve ser evitada, pois pode aumentar o risco de mielossupressão, toxicidade renal e gastrointestinal associada a pemetrexede.

inibidores ou substratos de citocromo P450 2C9 e outras considerações

O diclofenaco é metabolizado predominantemente pelo citocromo P450 2C9. A administração concomitante de diclofenaco com outro medicamento conhecido por ser metabolizado por, ou que iniba o citocromo P450 2C9 pode afetar de forma imprevisível a farmacocinética do diclofenaco ou o medicamento administrado concomitantemente. Deve-se tomar cuidado ao avaliar o histórico médico de cada paciente ao considerar a prescrição de diclofenaco.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 36 meses.

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:

Cápsula Nº 1, de gelatina dura, de corpo na cor azul com impresso IP-204 em branco e tampa na cor verde com impresso 35 mg em branco, contendo pó na cor branca e esbranquiçado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Dosagem inicial

Utilize a dose eficaz mais baixa possível, pela duração mais curta de acordo com os objetivos de tratamento do paciente individualmente. A eficácia de **BEXAI**® cápsulas duras quando administrado com alimento não foi estudada em estudos clínicos. Tomar **BEXAI**® cápsulas duras com alimentos pode causar uma redução na eficácia em comparação com tomar **BEXAI**® cápsulas duras com o estômago vazio.

Para controle de dor aguda leve a moderada e dor por osteoartrite (artrose), a dosagem é de 35 mg via oral, três vezes ao dia.

Ajustes de dosagem em pacientes com comprometimento hepático

Pacientes com doença hepática podem exigir doses reduzidas de **BEXAI**® cápsulas duras em comparação a pacientes com função hepática normal. Assim como outros produtos a base de diclofenaco, inicie o tratamento com a dose mais baixa. Se a eficácia não for alcançada com a dose mais baixa, descontinue seu uso.

Não-intercambialidade com outras formulações do diclofenaco

BEXAI® cápsulas duras não pode ser substituído por outras formulações de diclofenaco via oral, mesmo com as concentrações em miligramas sendo as mesmas. **BEXAI**® cápsulas duras contém diclofenaco ácido livre, enquanto que outros produtos a base de diclofenaco contêm um sal de diclofenaco, isto é, diclofenaco potássico ou sódico. Uma dose de 35 mg de **BEXAI**® cápsulas duras é aproximadamente igual a 37,6 mg de diclofenaco sódico ou 39,5 mg de diclofenaco potássico. Dessa forma, não substitua concentrações de

dosagem semelhantes de outros produtos a base de diclofenaco sem levar essa informação em consideração.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas relevantes são discutidas no item 5. Advertências e Precações desta bula:

- Eventos cardiovasculares trombóticos
- Efeitos gastrointestinais
- Efeitos hepáticos
- Hipertensão
- Insuficiência cardíaca congestiva e edema
- Efeitos renais
- Reações anafilactoides
- Reações cutâneas graves

Experiência de estudos clínicos

Uma vez que estudos clínicos são conduzidos sob condições amplamente variadas, as taxas de reações adversas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas às taxas nos estudos clínicos de outro medicamento, e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Reações Adversas em Pacientes com Dor Aguda

Duzentos e dezesseis (216) pacientes receberam BEXAI® cápsulas duras para dor aguda após bunionectomia em estudo clínico de 48 horas, duplo-cego, frente a placebo. As reações adversas mais frequentes neste estudo estão resumidas na Tabela 1.

Tabela 1 **Resumo de Reações Adversas ($\geq 2\%$ no grupo de BEXAI® 18 mg ou 35 mg) – Estudo Fase 3 em Pacientes com Dor Pós-cirúrgica**

Reações adversas	BEXAI® 18 mg ou 35 mg três vezes ao dia* N = 216	Placebo* N = 106
Edema	33%	32%
Náusea	27%	37%
Cefaleia	13%	15%
Tontura	10%	16%
Vômito	9%	12%
Constipação	8%	4%
Prurido	7%	6%
Flatulência	3%	2%
Dor em extremidade	3%	1%
Dispepsia	2%	1%

*Um comprimido de hidrocodéina/acetaminofeno 10 mg/325 mg foi permitido a cada 4 a 6 horas como medicação de resgate para o controle da dor. Houve uso maior de medicação de resgate a base de opioide concomitante nos pacientes tratados com placebo do que nos pacientes tratados com BEXAI® cápsulas duras. Cerca de 82% dos pacientes no grupo de 35 mg de BEXAI® cápsulas duras, 85% dos pacientes no grupo de 18 mg de BEXAI® cápsulas duras e 97% dos pacientes no grupo de placebo tomaram medicação de resgate para o controle da dor durante o estudo.

Reações Adversas em Pacientes com Dor por Osteoartrite

Duzentos e dois (202) pacientes receberam BEXAI® cápsulas duras para dor por osteoartrite do joelho ou quadril em estudo clínico de 12 semanas, duplo-cego, frente a placebo. As reações adversas mais frequentes neste estudo estão resumidas na Tabela 2.

Tabela 2 **Resumo de Reações Adversas ($\geq 2\%$) – Estudo Fase 3 de 12 semanas em Pacientes com Dor por Osteoartrite***

Reações adversas	BEXAI® 35 mg N=202	Placebo N=103
Náusea	7%	2%
Diarreia	6%	3%
Cefaleia	4%	3%

Dor no abdome superior	3%	1%
Sinusite	3%	1%
Vômito	3%	1%
Alanina aminotransferase elevada	2%	0
Creatinina sanguínea elevada	2%	0
Dispepsia	2%	1%
Flatulência	2%	0
Hipertensão	2%	1%

*Reações adversas que ocorreram em $\geq 2\%$ dos pacientes tratados com **BEXAI**[®] cápsulas duras e que ocorreram mais frequentemente do que em pacientes tratados com placebo

Seiscentos e um (601) pacientes receberam **BEXAI**[®] cápsulas duras 35 mg duas ou três vezes ao dia para dor por osteoartrite do joelho ou quadril em um estudo clínico aberto de 52 semanas. Dentre esses, 360 (60%) pacientes concluíram o estudo clínico. As reações adversas mais frequentes neste estudo estão resumidas na Tabela 3.

Tabela 3 **Resumo de Reações Adversas ($\geq 2\%$) – Estudo Aberto de 52 semanas em Pacientes com Dor por Osteoartrite**

Reações adversas	BEXAI[®] 35 mg N=601
Infecção do trato respiratório superior	8%
Cefaleia	8%
Infecção do trato urinário	7%
Diarreia	6%
Nasofaringite	6%
Náusea	6%
Constipação	5%
Sinusite	5%
Osteoartrite	5%
Tosse	4%
Alanina aminotransferase elevada	4%
Dor nas costas	3%
Dispepsia	3%
Dor procedural	3%
Bronquite	3%
Hipertensão	3%
Dor no abdome superior	3%
Gripe	3%
Artralgia	3%
Contusão	3%
Vômito	3%
Desconforto abdominal	2%
Aspartato aminotransferase elevado	2%
Tontura	2%
Queda	2%
Dor abdominal	2%

Reações adversas relatadas para diclofenaco e outros AINEs

Em pacientes tomando outros AINEs, as reações adversas mais frequentemente relatadas ocorrendo em aproximadamente 1%-10% dos pacientes são:

Experiências gastrointestinais incluindo: dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia, flatulência, sangramento/perfuração visível, pirose, náusea, úlceras GI (gástricas/duodenais) e vômito.

Função renal anormal, anemia, tontura, edema, enzimas hepáticas elevadas, cefaleias, tempo de sangramento elevado, prurido, erupções cutâneas e zumbido.

Reações adversas adicionais relatadas ocasionalmente incluem:

Geral: febre, infecção, seps.

Sistema cardiovascular: insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, taquicardia, síncope.

Sistema digestivo: boca seca, esofagite, úlceras gástricas/pépticas, gastrite, sangramento gastrointestinal, glossodínia, hematêmese, hepatite, icterícia.

Sistema hematológico e Sistema linfático: equimose, eosinofilia, leucopenia, melena, púrpura,

sangramento retal, estomatite, trombocitopenia.

Metabólico e Nutricional: alterações no peso.

Sistema nervoso: ansiedade, astenia, confusão, depressão, anormalidades em sonhos, entorpecimento, insônia, mal estar, nervosismo, parestesia, sonolência, tremores, vertigem.

Sistema Respiratório: asma, dispneia.

Pele e Membros: alopecia, fotossensibilidade, aumento de sudorese.

Sentidos especiais: visão turva.

Sistema urogenital: cistite, disúria, hematúria, nefrite intersticial, oligúria/ poliúria, proteinúria, insuficiência renal.

Outras reações adversas, que ocorrem raramente, são:

Geral: reações anafiláticas, alterações no apetite, óbito.

Sistema cardiovascular: arritmia, hipotensão, infarto do miocárdio, palpitações, vasculite.

Sistema digestivo: colite, eructação, hepatite fulminante com e sem icterícia, insuficiência hepática, necrose hepática, pancreatite.

Sistema hematológico e Sistema linfático: agranulocitose, anemia hemolítica, anemia aplástica, linfadenopatia, pancitopenia.

Metabólico e Nutricional: hiperglicemia.

Sistema nervoso: convulsões, coma, alucinações, meningite.

Sistema respiratório: depressão respiratória, pneumonia.

Pele e Membros: angioedema, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, urticária.

Sentidos especiais: conjuntivite, comprometimento auditivo.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Neste caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas após superdosagens agudas de AINE incluem letargia, sonolência, náusea, vômito e dor epigástrica, que são geralmente reversíveis com o cuidado de suporte.

Pode ocorrer sangramento gastrointestinal. Raramente podem ocorrer hipertensão, insuficiência renal aguda, depressão respiratória e coma. Reações anafilactoides foram relatadas com a ingestão terapêutica de AINEs, e podem ocorrer após uma superdosagem.

Os pacientes devem ser controlados por tratamento sintomático e de suporte clínico após uma superdosagem de AINE. Não existem antídotos específicos. Êmese e/ou carvão ativado (60 a 100 g em adultos, 1 a 2 g/kg em crianças) e/ou laxante osmótico podem ser indicados em pacientes vistos dentro de 4 horas de ingestão com sintomas ou após superdosagem de grande ingestão (5 a 10 vezes a dose usual). Diurese forçada, alcalinização da urina, hemodiálise ou hemoperfusão podem não ser úteis devido a alta ligação às proteínas. Em casos de superdose potencialmente tóxica, a ingestão de carvão ativado pode ser considerada para desintoxicação do estômago 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

Registro: 1.0235.1304

Importado e registrado por: **EMS S/A**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP - CEP 13186-901
CNPJ: 57.507.378/0003-65
Indústria Brasileira

Produzido por: **Catalent CTS, LLC**
Missouri/EUA

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 16/11/2022.

bula-prof-785486-EMS-v1

Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VP S)	Apresentações relacionadas
01/06/2020	1730398/20-2	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	18/12/2015	1122152/15-6	1456 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE FORMA FARMACÊUTICA NOVA NO PAÍS	22/07/2019	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário Eletrônico da ANVISA.	VP/VP S	Cápsulas duras de 35 mg. Embalagem contendo 4, 20 ou 30 cápsulas duras.
23/10/2020	3690569/20-1	10451 - MEDICAMEN TONOVO - Notificação de Alteração de Textode Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	I – IDENTIFICAÇ ÃO DO MEDICAMEN TO III – DIZERES LEGAIS	VP/VP S	Cápsulas durasde 35 mg. Embalagem contendo 4, 20 ou 30 cápsulasduras.
11/04/2021	1382159/21-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Textode Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Cápsulas durasde 35 mg. Embalagem contendo 4, 20 ou 30 cápsulasduras.
06/04/2022	547176/22-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/12/2021	4760116/21-7	11098 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova apresentação restrita ao número de unidades farmacotécnicas	14/03/2022	APRESENTAÇÕES DIZERES LEGAIS	VP/VP S	Cápsulas duras de 35 mg. Embalagem contendo 4, 10, 20 ou 30 cápsulas durasunidades.

04/08/2022	4509002/22-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Cápsulas duras de 35 mg. Embalagem contendo 4, 10, 20 ou 30 cápsulas duras unidades.
16/11/2022	4945017/22-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	COMPOSIÇÃO (exclusão de excipientes que evaporam durante a fabricação)	VP/VPS	Cápsulas duras de 35 mg. Embalagem contendo 4, 10, 20 ou 30 cápsulas duras unidades.
08/08/2025	-	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS	VP VPS	Cápsulas duras de 35 mg. Embalagem contendo 4, 10, 20 ou 30 cápsulas duras unidades.