

Anexo A

Dorflan
Diclofenaco dietilamônio

CAZI QUIMICA FARMACÊUTICA IND. E COM. LTDA

Gel dermatológico
11,6 mg/g

DORFLAN

Diclofenaco dietilamônio

Gel dermatológico

11,6 mg/g

I - IDENTIFICAÇÃO

DORFLAN

Diclofenaco dietilamônio

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Gel dermatológico de 11,6 mg/g. Bisnagas com 60g.

USO TÓPICO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 14 ANOS DE IDADE.

COMPOSIÇÃO

Cada g de **DORFLAN** contém 11,6 mg de diclofenaco dietilamônio, equivalentes a 10 mg de diclofenaco sódico.

diclofenaco dietilamônio 11,6 mg

Excipiente 1 g

Excipientes: palmitato de isopropila, monoestearato de glicerila, álcool cetosteárfico, metilparabeno, propilparabeno, propilenoglicol, carbomer 940, trolamina, álcool isopropílico e água purificada.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

DORFLAN é indicado para o alívio da dor, inflamação, 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 11,6 mg/g 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 11,6 mg/g reduz a dor aguda após a aplicação inicial ($p < 0,0001$ versus placebo). O diclofenaco dietilamônio 11,6 mg/g reduziu em 75% a dor em movimento (POM – pain on movement) após 2 dias de tratamento, enquanto que a diminuição com o gel placebo foi de 23% ($p < 0,0001$). Noventa e quatro por cento (94%) dos pacientes responderam ao diclofenaco dietilamônio 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 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 11,6 mg/g ($p < 0,0001$ versus o gel placebo).

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

Referências:

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 antiinflammatory 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. *CMRO*2010;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, Akarasereenont 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, Alcntara 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 cyclooxygenase-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 ciclooxigenase 2 (COX-2).

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

Em inflamações e dores de origem traumática ou reumática, **DORFLAN** 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 11,6 mg/g em 500 cm² 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.

Informação 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. **DORFLAN** 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. **DORFLAN** 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 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.

Informações sobre os excipientes:

DORFLAN 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.

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 houverem 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.

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.

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

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.

DORFLAN deve ser mantido à temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).

Características organolépticas:

DORFLAN é um gel de coloração branca, homogêneo ao tato, isento de partículas estranhas.

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.

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 **DORFLAN** 11,6 mg/g são suficientes para tratar uma área de cerca de 400-800 cm². 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.

- Raras (>1/10.000 e ≤1/1.000): Dermatite bolhosa.

- Muito raras: (>1/10): Erupção cutânea pustular, angioedema, hipersensibilidade (incluindo urticária), asma, reação de fotossensibilidade.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VigiMed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A baixa absorção sistêmica do diclofenaco tópico torna a superdosagem muito improvável. No entanto, reações adversas similares as observadas após overdose de diclofenaco oral, podem ser observadas se **DORFLAN** é ingerido (1 unidade de 100 g de **DORFLAN** 11,6 mg/g contém o equivalente a 1 g 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 sobre como proceder.

III- DIZERES LEGAIS

Registro MS nº 1.0715.0153.011-2

Farmacêutico Responsável: João Carlos S. Coutinho – CRF-SP nº 30.349

CAZI QUÍMICA FARMACÊUTICA INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA

Rua Antônio Lopes, 134 – Jandira – São Paulo

CEP: 06612-090 - /Tel. (11) 4707-5155 - SAC 0800-7706632

CNPJ: 44.010.437/0001-81 - Indústria Brasileira

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 02/05/2017.



Anexo B

Histórico de Alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	N.º do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/10/2014	0886311/14-3	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	06/10/2014	0886311/14-3	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	---	1ª submissão	VP/VPS	1 ppc gel top ct bg al x 60 g
01/06/2018	0439464/18-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/06/2018	0439464/18-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	Atualização de todos os itens das bulas com exceção dos dizeres legais	VP/VPS	1 ppc gel top ct bg al x 60 g
17/09/2019	2192783/19-9	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/09/2019	2192783/19-9	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	I – Identificação do medicamento 10 - Superdose	VPS	1 ppc gel top ct bg al x 60 g
27/11/2020	4190267/20-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	27/11/2020	4190267/20-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12		9. Reações Adversas	VPS	1 ppc gel top ct bg al x 60 g

22/04/2021		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	22/04/2021		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12		9. Reações Adversas	VPS	1 ppc gel top ct bg al x 60 g
------------	--	---	------------	--	--	--	---------------------	-----	----------------------------------