

BENEVRAN[®]
diclofenaco dietilamônio

LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

Emulgel

11,6 mg/g

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

BENEVRAN®

diclofenaco dietilamônio

APRESENTAÇÃO

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

USO DERMATOLÓGICO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 14 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada g de gel dermatológico contém:

diclofenaco dietilamônio* 11,6 mg
veículo** q.s.p. 1 g

*10,5 mg de diclofenaco potássico e 10,0 mg de diclofenaco sódico.

**carbômer 934, dietilamina, propilenoglicol, petrolato líquido, oleato de decila, cetomacrogol 1000, butil-hidroxitolueno, álcool isopropílico, essência melody, água purificada.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

BENEVRAN® 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 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 reduz a dor aguda após a aplicação inicial ($p < 0,0001$ versus placebo). O diclofenaco dietilamônio 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 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 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 ($p < 0,0001$ versus o gel placebo).

Devido a base aquosa-alcoólica, diclofenaco dietilamônio também exerce um efeito calmante e refrescante. ,

Referências bibliográficas

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Mitchell J.A, 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, Alcántara 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 cyclooxygenase-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).

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

Em inflamações e dores de origem traumática ou reumática, diclofenaco dietilamônio 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. **BENEVRAN®** 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. **BENEVRAN®** 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) deve ser considerada 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”).

BENEVRAN® 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.

BENEVRAN® 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:

BENEVRAN® contém propilenoglicol que em algumas pessoas por causar irritação leve e localizada na pele.

BENEVRAN® contém butil-hidroxitolueno que pode causar reações localizadas na pele (dermatite de contato) ou irritação dos olhos ou das membranas mucosas.

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 oligoidrânio 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 houver razões convincentes para usar diclofenaco, o medicamento não deve ser aplicado nos seios nem usado em uma dosagem mais elevada ou por período mais longo do que o recomendado.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Uso criterioso no aleitamento ou na doação

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

Pacientes idosos:

A dosagem usual para adultos pode ser utilizada por idosos.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

Características físicas e organolépticas:

Gel homogêneo branco, levemente translúcido, isento de grumos e impurezas.

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.

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 diclofenaco dietilamônio 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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A baixa absorção sistêmica do diclofenaco tópico torna a superdosagem muito improvável. No entanto, reações adversas similares às observadas após overdose de diclofenaco oral, podem ser observadas se diclofenaco dietilamônio for ingerido (1 unidade de 100 g de diclofenaco dietilamônio 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.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.6773.0602

Registrado por: **LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP – CEP: 13186-901

CNPJ: 05.044.984/0001-26

Indústria Brasileira

Produzido por: **EMS S/A**

Hortolândia/SP

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

SAC
0800-050 06 00



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 29/05/2024.

bula-prof-055602-LEG-211021-v1

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/11/2018	1055355/18-0	10457- SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	11,6 mg/g gel creme
12/04/2021	1397419/21-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. Reações Adversas	VPS	11,6 mg/g gel crème
29/11/2021	4697973/21-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Gel dermatológico de 11,6 mg/g. Embalagem contendo uma bisnaga com 60 g.
29/11/2021	4697989/21-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Gel dermatológico de 11,6 mg/g. Embalagem contendo uma bisnaga com 60 g.

-	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	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	Gel dermatológico de 11,6 mg/g. Embalagem contendo uma bisnaga com 60 g.
---	---	---	-----	-----	-----	-----	---	--------	---