

MERCK

ARTREN®
diclofenaco sódico

Merck S/A

Cápsulas
100 mg

Artren[®]

diclofenaco sódico

MERCK

APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 10 cápsulas.

USO ORAL - USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém:

diclofenaco sódico 100 mg

Excipientes: carmelose sódica, celulose microcristalina, citrato de trietila, trimiristina, copolímero de acrilato de etila, metacrilato de cloreto de trimetilamônio de etila e metacrilato de metila, lactose monoidratada, talco.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Como anti-inflamatório, analgésico e antipirético.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O diclofenaco sódico mostra-se eficaz especialmente na dor relativa à inflamação tecidual. Por via oral, o diclofenaco sódico é eficaz na supressão dos sinais de inflamação pós-operatória, especialmente de cirurgia dentária. Quando comparadas ao placebo em estudo multicêntrico duplo-cego com 229 pacientes, três doses diárias de 50 mg de diclofenaco aliviaram dores de diversos tipos de danos teciduais. Síndromes dolorosas da coluna têm sua intensidade diminuída quando tratadas com diclofenaco, como demonstrou estudo multicêntrico, randomizado duplo-cego com 227 pacientes. Formas degenerativas e inflamatórias de reumatismo podem ser tratadas por diclofenaco. Estudos controlados com placebo demonstraram que o diclofenaco age no tratamento de artrite reumatoide com doses diárias de 75 a 200 mg. A eficácia de formulação de liberação lenta com 100 mg de diclofenaco foi avaliada em 414 pacientes com distúrbios reumáticos, incluindo reumatismo não-articular, observando-se resposta terapêutica satisfatória em 89,4% dos pacientes no 10º dia de tratamento, e de 94,7% no 20º dia. Foi demonstrada a eficácia na utilização de diclofenaco no tratamento de osteoartrite, segundo revisão da literatura internacional (n=15.000). Na espondilite anquilosante observa-se eficácia do tratamento agudo e crônico com diclofenaco no alívio dos sintomas, sendo ele o agente mais bem tolerado pelos pacientes. Condições ginecológicas dolorosas, principalmente dismenorreia, são aliviadas com a administração de diclofenaco sódico na faixa entre 75 e 150 mg diários. Estudos abertos e controlados demonstraram que anti-inflamatórios não esteroidais, entre eles o diclofenaco sódico, são eficazes no tratamento da cólica biliar. A administração de 75 mg de diclofenaco, por via oral, foi eficaz no tratamento de 91% dos pacientes com cólica renal aguda após uma hora, em estudo randomizado prospectivo. O alívio foi observado até 3 horas após a administração.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Artren[®] contém diclofenaco sódico, substância anti-inflamatória não esteroidal com potente ação analgésica e antitérmica por interferência na cascata do ácido araquidônico. São conhecidas as ações pró-inflamatórias dos derivados do ácido araquidônico, atribuindo-se às prostaglandinas e aos leucotrienos, pelo menos parcialmente, a responsabilidade pelos sinais clássicos de inflamação, tais como eritema, permeabilidade vascular aumentada, edema e dor. O diclofenaco, assim como a maioria dos anti-inflamatórios não esteroidais, inibe a enzima

ciclo-oxigenase, responsável pela transformação do ácido araquidônico em PGG₂, etapa indispensável à formação de prostaglandinas, prostaciclina e tromboxano. Além disso, existem estudos indicativos de que o diclofenaco, ao contrário de outros anti-inflamatórios não esteroidais, reduz a quantidade de ácido araquidônico disponível, inibindo sua liberação e aumentando sua reincorporação aos triglicerídeos celulares. Dessa maneira, o diclofenaco reduz também a formação de ácido 5-hidroxicicosatetranóico (5-HETE) e de leucotrieno B₄, produtos da metabolização do ácido araquidônico na via das lipoxigenases. Graças a essas ações farmacológicas, o diclofenaco reduz o processo inflamatório de origem reumática, traumática ou infecciosa, exercendo pronunciado efeito analgésico em diversas condições dolorosas, relacionadas ao aumento das prostaglandinas (p. ex. dismenorrea, enxaqueca). O diclofenaco é fácil e rapidamente absorvido pelo tubo digestivo, atingindo concentrações máximas a partir de 1 hora após a ingestão. Embora sua meia-vida plasmática seja em média cerca de 2 horas, o medicamento é eficaz mesmo quando administrado uma ou duas vezes ao dia. Isso se deve à sua capacidade de atingir níveis significativos e duradouros nos locais inflamados. Existem estudos comprovando que o diclofenaco, 4 horas após a ingestão, atinge picos máximos no líquido sinovial, nele permanecendo em altas concentrações mesmo após 24 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a qualquer outro componente da formulação;
- Úlcera gástrica ou intestinal ativa, sangramento ou perfuração;
- História de sangramento ou perfuração gastrointestinal, relacionados a tratamento anterior com AINEs;
- Úlcera péptica/hemorragia ativa ou história de úlcera péptica/hemorragia recorrente (dois ou mais episódios distintos comprovados de ulceração ou hemorragia);
- Último trimestre de gravidez (vide “Gravidez e lactação”);
- Insuficiência hepática;
- Insuficiência renal crônica (TFG < 15);
- Insuficiência cardíaca congestiva estabelecida (NYHA II-IV), doença isquêmica cardíaca, doença arterial periférica e/ou distúrbio cérebro-vascular.
- Como outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), o diclofenaco também é contraindicado em pacientes nos quais crises de asma, urticária ou rinite aguda são causadas pelo ácido acetilsalicílico ou por outros AINEs.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados utilizando a menor dose eficaz durante o menor tempo necessário para controle dos sintomas.

Têm sido relatados com todos os AINEs casos de ulceração, hemorragias ou perfurações gastrintestinais que podem ser fatais, podendo ocorrer a qualquer momento durante o tratamento, com ou sem sintomas de advertência ou história prévia de eventos gastrintestinais sérios. Estas ocorrências têm geralmente consequências mais graves em pacientes idosos. Se ocorrerem hemorragias gastrintestinais ou ulceração em pacientes tratados com Artren®, o tratamento deve ser interrompido.

Devido às suas propriedades farmacodinâmicas, o emprego de diclofenaco, assim como de outros AINEs, pode mascarar sinais e sintomas de uma infecção.

Deve ser evitada a administração concomitante de diclofenaco com outros AINEs sistêmicos, incluindo inibidores seletivos da COX-2, devido ao aumento potencial de efeitos indesejáveis adicionais e à ausência de evidências que demonstrem benefício sinérgico.

Asma pré-existente

As reações a AINEs como exacerbações asmáticas (chamadas como intolerância a analgésicos/analgésicos-asma), edema de Quincke ou urticária são mais frequentes em pacientes com asma, rinite alérgica sazonal, inflamação da mucosa nasal (ex.: pólipos nasais), doenças pulmonares obstrutivas crônicas ou infecções crônicas do trato respiratório (especialmente se relacionadas a sintomas similares à rinite alérgica) do que em outros pacientes. Assim, recomenda-se precaução especial nestes pacientes (medidas de emergência). Esta recomendação aplica-se também a pacientes alérgicos a outras substâncias, com aparecimento de reações cutâneas, prurido ou urticária.

Efeitos gastrintestinais

Assim como com todos os AINEs, é imprescindível acompanhamento médico rigoroso quando do uso do diclofenaco em pacientes com sintomas indicativos de distúrbios gastrintestinais ou histórico sugestivo de ulceração gástrica ou intestinal, hemorragia ou perfuração. O risco de hemorragia gastrointestinal é maior com o emprego de doses elevadas de AINEs, em pacientes idosos e naqueles com histórico de úlcera péptica, especialmente se associada à hemorragia ou perfuração. Para reduzir o risco de toxicidade gastrointestinal nestes casos, o tratamento deve ser iniciado e mantido com a menor dose eficaz. Para estes pacientes, deve ser considerada a administração concomitante de agentes protetores (ex.: inibidores da bomba de próton ou misoprostol), como também naqueles pacientes que necessitem usar simultaneamente ácido acetilsalicílico em doses baixas ou outros medicamentos que possam aumentar o risco de efeitos gastrintestinais. Pacientes com histórico de toxicidade gastrointestinal, particularmente os idosos, devem ser instruídos a relatar qualquer sintoma abdominal incomum (especialmente hemorragia gastrointestinal), principalmente no início do tratamento. Recomenda-se cautela quando do uso do diclofenaco em pacientes fazendo uso de medicações concomitantes que possam aumentar o risco de ulceração ou hemorragia, tais como corticosteroides sistêmicos, anticoagulantes como a varfarina, antiagregantes plaquetários ou inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ver “Interações medicamentosas”). Uso cauteloso e acompanhamento médico rigoroso são requeridos em pacientes com colite ulcerativa ou Doença de Crohn, uma vez que estas condições podem ser exacerbadas (ver “Reações adversas”).

Hemorragia, ulceração ou perfuração gastrointestinal, que podem ser fatais, foram relatadas com todos os AINEs, incluindo o diclofenaco, e podem ocorrer a qualquer momento do tratamento, com ou sem sintomas de alerta ou uma história prévia de eventos gastrointestinais. Geralmente têm consequências mais graves nos idosos. Se ocorrer hemorragia ou ulceração gastrointestinal em pacientes recebendo diclofenaco, o uso deverá ser interrompido. Pacientes idosos têm uma frequência aumentada de reações adversas com AINEs, especialmente hemorragia e perfuração, que podem ser fatais.

Efeitos hepáticos

São necessários cautela e acompanhamento médico rigoroso quando da prescrição do diclofenaco em pacientes com insuficiência hepática, uma vez que esta condição pode ser exacerbada. Do mesmo modo que com outros AINEs, incluindo o diclofenaco, pode ocorrer elevação dos níveis de uma ou mais enzimas hepáticas com o uso do diclofenaco. Durante tratamentos prolongados é recomendável o monitoramento constante da função hepática como medida preventiva. Na ocorrência de sinais ou sintomas indicativos do desenvolvimento de doença hepática ou de outras manifestações (por exemplo, eosinofilia, exantema, etc), ou se resultados anormais para testes da função hepática persistirem ou piorarem, o tratamento com

diclofenaco deverá ser descontinuado. Pode ocorrer hepatite com o uso de diclofenaco sem quaisquer sintomas prodrômicos. É necessária cautela ao administrar-se o produto a pacientes com porfiria hepática, uma vez que o diclofenaco pode desencadear uma crise.

Efeitos renais

Como retenção de líquidos e edema foram relatados em associação com o emprego de AINEs, incluindo o diclofenaco, é necessária cautela quando do uso do diclofenaco em pacientes com insuficiência cardíaca ou renal, história de hipertensão, idosos, pacientes sob tratamento com diuréticos ou outros medicamentos que podem alterar significativamente a função renal e nos pacientes que apresentam depleção substancial do volume extracelular de qualquer origem, por exemplo, nas fases peri ou pós-operatória no caso de cirurgias de grande porte (ver “Contraindicações”). Nestes casos, ao utilizar diclofenaco, é recomendável o monitoramento da função renal como medida preventiva. Normalmente, a descontinuação do tratamento é seguida de recuperação do estado de pré-tratamento.

Reações cutâneas

Muito raramente, têm sido relatadas com o uso de AINEs - incluindo diclofenaco - reações cutâneas graves, algumas delas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, (ver “Reações adversas”) Aparentemente, o maior risco de aparecimento destas reações encontra-se no início do tratamento, sendo que na maioria dos casos estas reações se manifestam durante o primeiro mês de tratamento. O uso do produto deve ser interrompido aos primeiros sinais de *rash* cutâneo, lesões mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade. Assim como com outros AINEs, podem ocorrer casos raros de reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas/anafilactoides, sem exposição prévia ao diclofenaco.

Efeitos hematológicos

Como ocorre com outros AINEs, o diclofenaco pode inibir temporariamente a agregação plaquetária durante tratamentos prolongados, sendo recomendável monitorização do hemograma. Pacientes com distúrbios hemostáticos devem ser cuidadosamente acompanhados.

Efeitos cardiovasculares e cerebrovasculares

Têm sido relatados casos de retenção de líquido e edema associados ao tratamento com AINEs e, por isso, pacientes com história de hipertensão arterial e/ou insuficiência cardíaca congestiva (**NYHA-1**) devem ser adequadamente acompanhados e aconselhados. Estudos clínicos e dados epidemiológicos sugerem que o uso de diclofenaco, particularmente em altas doses (150 mg diários) e durante tratamentos longos, pode estar associado a um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos arteriais (como infarto do miocárdio ou AVC). Pacientes com hipertensão arterial não controlada, insuficiência cardíaca congestiva (**NYHA-1**), doença cardíaca isquêmica estabelecida, doença arterial periférica e/ou doença vascular cerebral somente devem ser tratados com diclofenaco após cuidadosa avaliação. Avaliações similares devem ser tomadas antes do início de tratamento prolongado em pacientes com fatores de risco para eventos cardiovasculares (ex: hipertensão arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus e tabagismo).

Como os riscos cardiovasculares do diclofenaco podem aumentar com a dose e duração da exposição, deve ser usada a menor dose diária eficaz, durante o mais curto período de tempo. As necessidades do paciente para alívio sintomático e a resposta ao tratamento devem ser reavaliadas periodicamente.

Os pacientes devem estar atentos para sinais e sintomas de eventos aterotrombóticos graves (como dor no peito, falta de ar, fraqueza, fala arrastada), que podem ocorrer sem aviso prévio.

Os pacientes devem ser instruídos a procurar o médico imediatamente caso ocorram eventos como estes.

Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e doença mista do tecido conjuntivo

Em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e doenças mistas do tecido conjuntivo pode existir risco aumentado de meningite asséptica.

Tratamento em longo prazo

Como medida de precaução, todos os pacientes recebendo anti-inflamatórios não esteroidais devem ser acompanhados, por exemplo, para função renal, função hepática (elevação das enzimas hepáticas pode ocorrer) e contagens sanguíneas. Isto é particularmente importante para idosos.

Gravidez

Categoria de risco C. A inibição da síntese das prostaglandinas pode afetar adversamente a gravidez e/ou o desenvolvimento embrio-fetal. Dados dos estudos epidemiológicos sugerem um aumento do risco de aborto espontâneo, de malformações cardíacas e de gastrosquise após o uso de um inibidor da síntese das prostaglandinas no início da gravidez. O risco absoluto de malformações cardiovasculares aumentou de valores inferiores a 1% até aproximadamente 1,5%.

Presume-se que o risco aumente com a dose e a duração do tratamento. Em animais foi demonstrado que a administração de inibidores da síntese das prostaglandinas tem como consequência o aumento das perdas pré e pós implantação e da mortalidade embrio-fetal. Adicionalmente, registrou-se maior incidência de várias malformações, incluindo cardiovasculares, em animais expostos a inibidores da síntese das prostaglandinas durante o período de organogênese. Não deve se administrar o diclofenaco durante o 1º e 2º trimestres de gravidez, a não ser que seja estritamente necessário. Se o diclofenaco for utilizado por mulheres tentando engravidar, ou durante o 1º e 2º trimestres da gravidez, a dose administrada deverá ser a menor e durante o mais curto espaço de tempo possível. Durante o 3º trimestre de gravidez, todos os inibidores da síntese das prostaglandinas podem expor o feto a:

- Toxicidade cardiopulmonar (com fechamento prematuro do ductus arteriosus e hipertensão pulmonar)
- Disfunção renal, que pode progredir para insuficiência renal com oligodrâmnios.

Na fase final da gravidez, a mãe e o recém-nascido podem estar expostos a:

- Possível prolongamento do tempo de sangramento, um efeito antiagregante que pode ocorrer mesmo com doses muito baixas.

- Inibição das contrações uterinas com consequente atraso ou prolongamento do trabalho de parto. Consequentemente, a administração de diclofenaco está contraindicada durante o terceiro trimestre da gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Assim como outros AINEs, pequenas quantidades de diclofenaco passam para o leite materno. Assim, o produto não deve ser administrado durante a amamentação para evitar efeitos indesejáveis no lactente.

Fertilidade

Assim como outros AINEs, o diclofenaco pode prejudicar a fertilidade feminina, não sendo recomendado seu emprego em mulheres que estão tentando engravidar. Para mulheres que tenham dificuldade de engravidar ou cuja fertilidade está sob investigação, a descontinuação do uso do produto deve ser considerada.

Efeito na habilidade de dirigir e operar máquinas

Pacientes que apresentam perturbações visuais, tonturas, vertigens, sonolência ou outros distúrbios do sistema nervoso central durante o tratamento com o produto devem evitar dirigir veículos e/ou operar máquinas.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Crianças e adolescentes: em função da concentração, as cápsulas de Artren® com 100 mg de diclofenaco em liberação prolongada não são adequadas para uso em crianças e adolescentes.

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

Pacientes idosos (65 anos ou acima): embora a farmacocinética do diclofenaco não seja prejudicada de modo clinicamente relevante em pacientes idosos, AINEs devem ser empregados com especial cautela nesses pacientes, geralmente mais suscetíveis a reações adversas. Recomenda-se particularmente a utilização da dose mínima eficaz nos pacientes idosos fragilizados ou que apresentem um baixo peso corporal.

Insuficiência renal: o diclofenaco é contraindicado em pacientes com insuficiência renal grave. Não foram realizados estudos específicos em pacientes com insuficiência renal; assim, nenhum ajuste de dose específico pode ser feito. Aconselha-se cautela quando da administração do diclofenaco em pacientes com insuficiência renal de leve a moderada.

Insuficiência hepática: o diclofenaco é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave. Não foram realizados estudos específicos em pacientes com insuficiência hepática; assim, nenhum ajuste de dose específico pode ser feito. Aconselha-se cautela quando da administração do diclofenaco em pacientes com insuficiência hepática de leve a moderada. O tratamento deve ser revisto a intervalos regulares e descontinuado se nenhum benefício for verificado ou sinais de intolerância ocorrerem.

Outras precauções

Artren® contém lactose; portanto, seu uso não é recomendado em pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações a seguir incluem aquelas observadas com diclofenaco de ação prolongada e/ou outras formas farmacêuticas contendo diclofenaco.

INTERAÇÕES OBSERVADAS A SEREM CONSIDERADAS

Inibidores potentes da CYP2C9

Recomenda-se cautela quando da prescrição concomitante de diclofenaco e inibidores potentes da CYP2C9 (como o voriconazol), visto poder resultar em um aumento significativo do pico de concentrações plasmáticas e da exposição ao diclofenaco devido à inibição do metabolismo do diclofenaco.

Lítio

Se usados concomitantemente, o diclofenaco pode elevar as concentrações plasmáticas do lítio. Recomenda-se o monitoramento dos níveis séricos do lítio.

Digoxina

Se usados concomitantemente, o diclofenaco pode elevar as concentrações plasmáticas da digoxina. Recomenda-se o monitoramento dos níveis séricos da digoxina.

Glicosídeos cardíacos

AINEs podem exacerbar a insuficiência cardíaca, reduzir a TFG (Taxa de Filtração Glomerular) e aumentar os níveis plasmáticos de glicosídeos.

Diuréticos e anti-hipertensivos

Assim como outros AINEs, o uso concomitante do diclofenaco com diuréticos ou anti-hipertensivos (ex.: betabloqueadores, inibidores da ECA) pode diminuir o efeito anti-hipertensivo. Desta forma, esta combinação deve ser administrada cautelosamente, com monitoramento periódico da pressão sanguínea, especialmente nos idosos. Pacientes necessitam ser hidratados adequadamente, devendo-se considerar o monitoramento da função renal após o início da terapia concomitante, e periodicamente durante o tratamento, particularmente para diuréticos e inibidores da ECA, devido ao aumento do risco de nefrotoxicidade.

Ciclosporina

O diclofenaco, assim como outros AINEs, pode provocar aumento da nefrotoxicidade da ciclosporina, devido ao efeito nas prostaglandinas renais. Assim, o diclofenaco deve ser administrado em doses inferiores àquelas usadas em pacientes que não estão em tratamento com ciclosporina.

Mifepristona

AINEs não devem ser empregados durante 8 a 12 dias após administração de mifepristona, uma vez que podem reduzir o efeito dela.

Medicamentos conhecidos por causar hipercalcemia

Tratamento concomitante com diuréticos poupadores de potássio, ciclosporina, tacrolimo ou trimetoprima pode estar associado ao aumento dos níveis séricos de potássio, que devem ser monitorizados regularmente.

Antibacterianos quinolônicos

Têm ocorrido relatos isolados de convulsões, que podem estar associadas ao uso concomitante de quinolonas e AINEs.

Zidovudina

Risco aumentado de toxicidade hematológica quando AINEs são administrados com zidovudina. Há evidências de risco aumentado de hemartroses e hematoma em hemofílicos HIV (+) recebendo tratamento concomitante de zidovudina e ibuprofeno.

Aminoglicosídeos

Redução da função renal em indivíduos suscetíveis, eliminação diminuída do aminoglicosídeo e aumento das concentrações plasmáticas.

Probenecida

Redução no metabolismo e eliminação dos AINEs e seus metabólitos, A probenecida pode diminuir a excreção dos AINEs, aumentando assim seus níveis plasmáticos e a possibilidade de efeitos adversos.

INTERAÇÕES PREVISTAS A SEREM CONSIDERADAS

Outros AINEs e corticoides

Deve ser evitada a administração concomitante de diclofenaco com outros AINEs sistêmicos ou corticoides, devido à ausência de qualquer evidência que demonstre sinergismo benéfico,

além de poder aumentar o risco de de efeitos gastrintestinais indesejáveis (ulceração ou sangramento). Tratamento simultâneo com ácido acetilsalicílico reduz os níveis plasmáticos de cada um deles, embora não se conheça o significado clínico.

Anticoagulantes e antiagregantes plaquetários

Recomenda-se precaução, uma vez que o uso concomitante pode aumentar o risco de hemorragias. Embora dados clínicos não indiquem que o diclofenaco possa afetar a ação dos anticoagulantes, AINEs podem aumentar os efeitos de anticoagulantes como a varfarina. Existem relatos de aumento do risco de hemorragia com o uso combinado de diclofenaco e anticoagulantes. Desta forma, recomenda-se acompanhamento criterioso destes pacientes.

Inibidores seletivos da recaptação da serotonina

A administração concomitante de ISRSs com AINEs pode aumentar o risco de hemorragia gastrintestinal.

Antidiabéticos (exceto insulina)

Estudos clínicos demonstraram que o diclofenaco pode ser administrado concomitantemente com antidiabéticos orais sem influenciar seu efeito terapêutico. Entretanto, existem relatos isolados de efeitos hipo e hiperglicemiante, tornando necessário o ajuste posológico dos antidiabéticos durante tratamento com diclofenaco. Por esta razão, o monitoramento da glicemia deve ser realizado como medida preventiva durante terapia concomitante.

Metotrexato

Diclofenaco pode inibir a depuração tubular renal do metotrexato, o que leva ao aumento dos níveis de metotrexato.

Deve-se ter cautela quando AINEs são administrados menos de 24 horas antes ou após tratamento com metotrexato, uma vez que pode ocorrer elevação da concentração sérica do metotrexato, aumentando a sua toxicidade.

Colestipol ou colestiramina

Estes agentes podem induzir um atraso ou diminuição na absorção do diclofenaco. Portanto, recomenda-se a administração de diclofenaco pelo menos uma hora antes ou 4 a 6 horas após a administração de colestipol/colestiramina.

Fenitoína

Quando se utiliza fenitoína concomitantemente com o diclofenaco, o acompanhamento das concentrações plasmáticas de fenitoína é recomendado devido a um esperado aumento na exposição à fenitoína.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

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.

As cápsulas de Artren[®] são incolores, contendo microgrânulos de coloração branca a levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uma cápsula ao dia, ingerida com um pouco de líquido, antes ou depois das refeições, ou outra posologia, a critério médico. A duração do tratamento depende da doença e da resposta clínica do paciente.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas de ensaios clínicos e/ou notificações espontâneas ou casos de literatura são listadas de acordo com o sistema MedDRA de classes de órgãos. Dentro de cada classe de órgão, as reações adversas são apresentadas por frequência, com a mais comuns em primeiro lugar. Dentro de cada categoria de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, as categorias de frequência para cada reação adversa baseiam-se na seguinte convenção (CIOMS III): muito comuns ($> 1/10$); comuns ($> 1/100$ e $< 1/10$), incomuns ($> 1/1.000$ e $< 1/100$), raras ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$), muito raras ($< 1/10.000$), frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Os eventos adversos mais comumente observados são de natureza gastrointestinal. Podem ocorrer úlceras pépticas, perfuração ou hemorragia gastrointestinal, fatal, por vezes, especialmente em idosos. Náuseas, vômitos, diarreia, flatulência, constipação, dispepsia, dor abdominal, melena, hematêmese, estomatite ulcerativa, exacerbação de colite e da doença e de Crohn foram relatados após a administração. Menos frequentemente, gastrite tem sido observada.

As reações adversas descritas a seguir incluem aquelas relatadas com comprimidos de diclofenaco de ação prolongada e/ou outras formas farmacêuticas contendo diclofenaco em uso por curto ou longo prazo.

Distúrbios do sangue e sistema linfático

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

Distúrbios do sistema imunológico

- Raros: reações de hipersensibilidade, anafiláticas e anafilactoides (incluindo hipotensão e choque).
- Muito raros: edema angioneurótico (incluindo edema de face).

Distúrbios psiquiátricos

- Muito raros: desorientação, depressão, insônia, pesadelos, irritabilidade, distúrbios psicóticos.

Distúrbios do sistema nervoso

- Comuns: cefaleia, tontura.
- Raro: sonolência.
- Muito raros: parestesia, distúrbios da memória, convulsões, ansiedade, tremores, meningite asséptica, alterações do paladar, acidente cerebrovascular.

Distúrbios oculares

- Muito raros: alterações visuais, visão borrada, diplopia.
- Frequência desconhecida: neurite óptica.

Distúrbios do ouvido e labirinto

- Comum: vertigem.
- Muito raros: deficiência auditiva, *tinnitus*.

Distúrbios cardíacos

- Incomuns*: palpitações, dor torácica, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio.

Distúrbios vasculares

- Muito raros: hipertensão, vasculite.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino

- Raro: asma (incluindo dispneia).
- Muito raro: pneumonite.

Distúrbios gastrintestinais

- Comuns: epigastralgia, náusea, vômito, diarreia, dispepsia, cólicas abdominais, flatulência, anorexia.
- Raros: gastrites, hemorragia gastrintestinal (hematêmese, melena, diarreia sanguinolenta), úlcera gastrintestinal (com ou sem hemorragia ou perfuração).
- Muito raros: colites (incluindo colite hemorrágica e exacerbação da colite ulcerativa ou doença de Crohn), constipação, estomatite, glossite, lesões esofágicas, estenose intestinal diafragmática, pancreatite.
- Frequência desconhecida: colite isquêmica.

Distúrbios hepatobiliares

- Comum: elevação dos níveis séricos das transaminases.
- Raros: hepatite, com ou sem icterícia, distúrbios hepáticos.
- Muito raros: hepatite fulminante, necrose hepática e insuficiência hepática.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo

- Comum: *rash*
- Raro: urticária.
- Muito raros: erupção bolhosa, eczema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell (necrólise epidérmica tóxica), dermatite esfoliativa, perda de cabelo, reações de fotossensibilidade, púrpura, púrpura alérgica e prurido.

Distúrbios urinários e renais

- Muito raros: insuficiência renal aguda, hematúria, proteinúria, síndrome nefrótica, nefrite intersticial, necrose papilar renal.

Distúrbios gerais e no local da administração

- Raro: edema.

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

Eventos aterotrombóticos

Dados de estudos clínicos e epidemiológicos apontam consistentemente para um aumento do risco de eventos tromboticos arteriais (por exemplo, infarto do miocárdio ou AVC) associados com a utilização de diclofenaco, particularmente em doses elevadas (150 mg por dia) e durante tratamento de longa duração.

Edema, hipertensão e insuficiência cardíaca tem sido associados com tratamento à base de AINEs.

Efeitos visuais

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

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Não existe um quadro clínico típico resultante de superdose com diclofenaco. Superdose pode causar vômito, hemorragia gastrointestinal, diarreia, tonturas, *tinnitus* ou convulsões. No caso de intoxicação significativa, podem ocorrer insuficiência renal aguda e insuficiência hepática.

Medidas terapêuticas

Tratamento de intoxicações agudas com anti-inflamatórios não esteroidais consiste essencialmente em medidas sintomáticas e de suporte. Tratamento sintomático e de suporte deve ser instituído em caso de complicações como hipotensão, insuficiência renal, convulsões, irritação gastrointestinal e depressão respiratória. Medidas específicas como diurese forçada, diálise ou hemoperfusão provavelmente não ajudam na eliminação de anti-inflamatórios não esteroidais, incluindo diclofenaco, devido a seu alto índice de ligação às proteínas e metabolismo extenso. Em casos de superdose potencialmente tóxica, a ingestão de carvão ativado pode ser considerada para descontaminação gástrica (ex.: vômito e lavagem gástrica) após a ingestão de uma superdose potencialmente fatal.

Convulsões frequentes ou prolongadas devem ser tratadas com diazepam intravenoso.

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

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.0089.0184

Farmacêutico Responsável: Alexandre Canellas de Souza CRF-RJ nº 23277

MERCK S.A.

CNPJ 33.069.212/0001-84

Estrada dos Bandeirantes, 1099

Rio de Janeiro - RJ - CEP 22710-571 - Indústria Brasileira.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 12/06/2017.

ARTREN® - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/06/2017		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/06/2017		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP: Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: Advertências e precauções / Interações medicamentosas / Reações adversas VP&VPS: Composição (ajuste DCB) e inserção da nova logo	VP/VPS	cápsulas. 100 mg
13/05/2016	1747719/16-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/05/2016	1747719/16-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP: O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: Contraindicações / Advertências e precauções / Interações medicamentosas / Reações adversas / Superdose VP&VPS: Dizeres legais (Farm. Resp.)	VP/VPS	cápsulas. 100 mg
04/03/2015	0195055/15-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/03/2015	0195055/15-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Dizeres legais (Farmacêutico Responsável)	VP/VPS	cápsulas. 100 mg
05/02/2014	0090810/14-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/02/2014	0090810/14-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Dizeres legais (Farmacêutico Responsável)	VP/VPS	cápsulas. 100 mg
29/05/2013	0430417/13-9	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/05/2013	0430417/13-9	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO (Prazo de validade / somente na bula para o profissional de saúde)	VPS	cápsulas. 100 mg

ARTREN® - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
04/04/2013	0255896/13-3	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	04/04/2013	0255896/13-3	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica (versão inicial)	VP/VPS	cápsulas. 100 mg