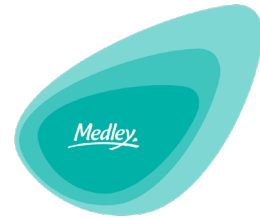


diclofenaco colestiramina

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Cápsulas gelatinosas duras

70 mg



diclofenaco colestiramina

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Cápsulas de 70 mg: embalagens com 14 ou 20 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém:

diclofenaco colestiramina 140 mg (correspondente a 70 mg de diclofenaco)

excipientes q.s.p. 1 cápsula

(carvão vegetal ativado, dióxido de silício, estearato de magnésio).

1. INDICAÇÕES

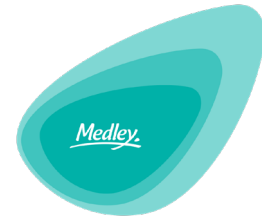
Este medicamento está indicado no tratamento de:

- Artrite aguda (incluindo crises agudas de gota);
- Artrite crônica, em especial artrite reumatoide (poliartrite crônica);
- Espondilite anquilosante (Morbus Bechterew) e nas outras afecções reumatoinflamatórias da coluna vertebral;
- Irritação presente nas doenças degenerativas articulares e na coluna vertebral (artrite ativa e espondilartroses), síndrome cervical, lombalgias, isquialgias;
- Reumatismo inflamatório de tecidos moles;
- Inflamações e inchaços dolorosos pós-traumáticos ou pós-operatórios;
- Dismenorreia (menstruação dolorosa) sem causas orgânicas;
- Dor na anexite aguda ou subaguda (em geral um tratamento com antibiótico é indicado como terapia de base);
- Dores devido à tumores, especialmente em casos de acometimento esquelético ou edema peritumoral de origem inflamatória.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O diclofenaco colestiramina é um produto bem estabelecido.

O diclofenaco sódico é efetivo na supressão dos sinais de inflamação pós-operatória. O diclofenaco tem efeito positivo especialmente na dor relativa à inflamação tecidual. Dores decorrentes de tumores são amenizadas ou suprimidas pela administração de diclofenaco. Doses de 50 mg a cada 8 horas foram efetivas no controle da dor de pacientes com câncer não terminal.



Três doses diárias de diclofenaco 50 mg, aliviaram as dores de diversos tipos de danos teciduais quando comparadas ao placebo em um estudo multicêntrico, duplo-cego com 229 pacientes.

Dores na coluna vertebral têm sua intensidade diminuída quando tratadas com diclofenaco, como demonstrou um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego entre 227 pacientes.

Formas degenerativas e inflamatórias de reumatismo podem ser tratadas por diclofenaco. Estudos controlados por placebo demonstraram que o diclofenaco é efetivo no tratamento de artrite reumatoide com doses diárias de 75 a 200 mg.

No tratamento de osteoartrite, segundo revisão da literatura internacional (n = 15.000), observa-se eficácia na utilização de diclofenaco.

Na espondilite anquilosante observa-se eficácia do tratamento agudo e crônico com diclofenaco para o alívio dos sintomas, sendo ele o agente mais bem tolerado pelos pacientes.

Condições ginecológicas dolorosas, principalmente dismenorreia, são aliviadas pela administração de diclofenaco entre 75 e 150 mg diários.

No tratamento de crises de gota entre 57 pacientes observou-se alívio da dor após 48 horas de tratamento com diclofenaco.

A administração de 75 mg de diclofenaco via oral foi efetiva no tratamento de 91% dos pacientes com cólica renal aguda após uma hora, em um estudo randomizado prospectivo. O alívio foi observado até 3 horas após a administração.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kantor TG: Use of diclofenac in analgesia. *Am J Med* 1986; 80(suppl 4B):64-69.
2. Mayer M & Weiss P: A double-blind trial of the anti-inflammatory and analgesic action of diclofenac sodium following maxillary surgery. *Dtsch Zahnarzt Z* 1980; 35:559-563.
3. Casali R, Silvestri V, Pagni AM et al: Effetto analgesico del diclofenac in chirurgia toracica (Italian). *Acta Anaest Ital* 1985; 36:123-127.
4. Burian M, Tegeder I, Seegel M, Geisslinger G. Peripheral and central antihyperalgesic effects of diclofenac in model of human inflammatory pain. *Clin Pharmacol Ther* 2003, 74 (2): 113-20.
5. Ventafridda V, De Conno F, Panerai AE, Maresca V, Monza GC, Ripamonti C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as the first step in cancer pain therapy: double-blind, within-patient study comparing drugs. *J Int Med Res*, 1990, 18(1): 21-9.
6. Corli O, Cozzolino A, Scaricabarozzi L. Nimesulide and diclofenac in the control of cancer-related pain. *Drugs*, 1993, 46 (Suppl 1): 152-5.
7. Toscani F, Piva L, Corli O, Gallucci M, Speranza R, Tamburini M, Conno F, Ventafridda V. Ketorolac versus diclofenac sodium in cancer pain, *Arzneimittelforschung*, 1994, 44(4): 550-4.
8. Bakshi R, Rotman H, Shaw M et al: Double-blind, multicenter evaluation of the efficacy and tolerability of diclofenac dispersible in the treatment of acute soft-tissue injuries. *Clin Ther* 1995; 17:30-37.

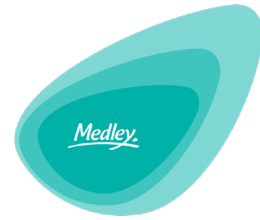


9. Schattenkirchner M & Milachowski KA. A double-blind, multicentre, randomised clinical trial compare the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol*, 2003. 22(2): 127-35.
10. Abrams GJ, Solomon L & Meyers OL: A long-term study of diclofenac sodium in the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *S Afr Med J* 1978; 53:442.
11. Weisman MH: Double-blind randomized trial of diclofenac sodium versus placebo in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 1986; 8:427-438.
12. Altman R: International experiences with diclofenac in osteoarthritis. *Am J Med* 1986; 80(suppl 4B):48-52.
13. Ward JR: Efficacy of diclofenac in osteoarthritis: experience in the United States. *Am J Med* 1986; 80(suppl 4B):53-57.
14. Manz G & Franke M: Diclofenac-Na bei ankylosierender spondylitis. *Fortschr Med* 1977, 95:1706
15. Nahir AM & Scharf Y: A comparative study of diclofenac and sulindac in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Rehabil* 1980; 19:193-198.
16. Khan MA: Diclofenac in the treatment of ankylosing spondylitis: review of worldwide clinical experience and report of a double-blind comparison with indomethacin. *Semin Arthritis Rheum* 1985; 15(suppl 1):80-84.
17. Calabro JJ: Efficacy of diclofenac in ankylosing spondylitis. *Am J Med* 1986; 80(suppl 4B):58-63.
18. McKenna F: Efficacy of diclofenac/misoprostol vs diclofenac in the treatment of ankylosing spondylitis. *Drugs* 1993; 45(suppl):24-30.
19. Rihiluoma R, Wuolijoki E & Pulkinen MO: Treatment of primary dysmenorrhea with diclofenac sodium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1981; 12:189-194.
20. Ingemanson CA, Carrington B & Silkstrom B: Diclofenac in the treatment of primary dysmenorrhea. *Curr Ther Res* 1981; 30:632-639.
21. Gillberg LE, Harsten AS & Stahl LB: Preoperative diclofenac sodium reduces post-laparoscopy pain. *Can J Anaesth* 1993; 40:406-408.
22. Holman RM & Celinska E: Voltarol in the treatment of acute gout - a double-blind trial in general practice, in Chiswell RJ & Birdwood GFB (eds): *Current Themes in Rheumatology. Condensed Report of a Geigy Symposium*, Albufeira, Portugal. Cambridge Medical Publications, 1981; pp 14-15.
23. Indudhara R, Vaidyanathan S & Sankaranerayanan A: Oral diclofenac sodium in the treatment of acute renal colic: a prospective randomized study. *Clin Trials J* 1990; 27:295-300.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: produtos anti-inflamatórios e antirreumáticos, não esteroides, derivados do ácido acético e substâncias relacionadas (AINEs) (código ATC: M01AB05).

Mecanismo de ação



O diclofenaco, substância ativa deste medicamento, é um composto não esteroide com acentuadas propriedades antirreumática, anti-inflamatória, analgésica e antipirética.

A inibição da biossíntese de prostaglandina, que foi demonstrada em experimentos, é considerada fundamental no seu mecanismo de ação. As prostaglandinas desempenham um importante papel na causa da inflamação, da dor e da febre. O diclofenaco “in vitro” não suprime a biossíntese de proteoglicanos na cartilagem, em concentrações equivalentes às concentrações atingidas no homem. A colestiramina (resinato) é uma base de troca iônica, na qual o diclofenaco está ligado como ânion. A porção resinato deste medicamento não é absorvida no trato gastrointestinal e é eliminada através das fezes. A dose de resinato por cápsula é aproximadamente 100 a 200 vezes mais baixa que a dose recomendada para a terapia de várias formas de lipodistrofia.

Farmacodinâmica

Em doenças reumáticas, as propriedades anti-inflamatória e analgésica do diclofenaco fazem com que haja resposta clínica, caracterizada por acentuado alívio de sinais e sintomas, como dor em repouso, dor ao movimento, rigidez matinal e inchaço das articulações, bem como melhora funcional.

Em condições inflamatórias pós-operatórias e pós-traumáticas, o diclofenaco colestiramina alivia rapidamente tanto a dor espontânea quanto a relacionada ao movimento e diminui o inchaço inflamatório e o edema do ferimento.

Adicionalmente, na dismenorreia primária, a substância ativa é capaz de aliviar a dor e reduzir a extensão do sangramento.

Farmacocinética

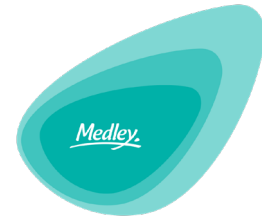
Absorção

A formulação característica deste medicamento resulta em um início rápido bem como uma liberação de longa duração do diclofenaco do complexo diclofenaco-colestiramina (resinato).

Vinte minutos após a administração de uma cápsula única de diclofenaco colestiramina já se pode detectar concentrações plasmáticas de diclofenaco (média 0,3 mcg/mL [0,96 mcmol/L]). A concentração plasmática máxima (C_{max}) de $0,7 \pm 0,22$ mcg/mL ($2,2 \pm 0,7$ mcmol/L) é alcançada em cerca de 1,25 horas (DP 0,33 a 2 horas) e cerca de 1/3 das concentrações alcançadas após administração de diclofenaco sódico comprimidos revestidos.

Os níveis plasmáticos podem ser detectados até 12 horas após a administração de diclofenaco colestiramina.

Em comparação às doses equivalentes de diclofenaco sódico comprimidos revestidos, diclofenaco colestiramina apresenta uma absorção mais rápida da substância ativa, pico da concentração plasmática menor, níveis plasmáticos mensuráveis por tempo mais longo, assim como menores diferenças interindividuais do pico da concentração plasmática e área sob a curva de concentração.



A comparação das concentrações plasmáticas após administração I.V. e oral do diclofenaco com marcação radioativa demonstrou que após a administração oral a dose total da substância é disponível sistemicamente. Desse total, aproximadamente 54% consistem na substância ativa inalterada e o restante em metabólitos parcialmente ativos (metabolismo de primeira passagem) (vide “**Farmacodinâmica**”).

Em comparação com o diclofenaco sódico comprimidos revestidos 50 mg, a biodisponibilidade do diclofenaco a partir do diclofenaco colestiramina atinge um valor médio de $78 \pm 18\%$ (DP: 62 a 117%).

O comportamento farmacocinético não se altera após administrações repetidas. Não ocorre acúmulo desde que sejam observados os intervalos de dosagem recomendados.

Vinte minutos após a administração de uma cápsula de diclofenaco colestiramina já se pode detectar concentrações do fármaco no sangue. A concentração máxima é alcançada em cerca de 1,25 horas.

Distribuição

99,7% do diclofenaco liga-se às proteínas séricas, predominantemente à albumina (99,4%). O volume de distribuição aparente calculado é de 0,12-0,17 L/kg.

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

Duas horas após atingir os valores de pico plasmático, as concentrações da substância ativa já são mais altas no fluido sinovial que no plasma, permanecendo mais altas por até 12 horas.

Biotransformação/metabolismo

A biotransformação do diclofenaco é rápida e quase completa. Os metabólitos são conhecidos.

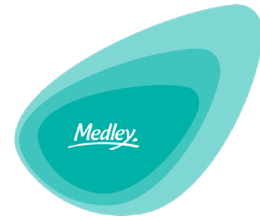
A biotransformação do diclofenaco ocorre parcialmente por glicuronidação da molécula intacta, mas principalmente por hidroxilação simples e múltipla, resultando em vários metabólitos fenólicos (3'-hidroxi-, 4'-hidroxi-, 5-hidroxi-, 4',5- dihidroxi- e 3'-hidroxi-4'-metoxi-diclofenaco), a maioria dos quais são convertidos a conjugados glicurônicos. Dois desses metabólitos fenólicos são biologicamente ativos, mas em extensão muito menor que o diclofenaco.

Eliminação

O “clearance” (depuração) sistêmico total do diclofenaco do plasma é de 263 ± 56 mL/min (valor médio \pm DP). A meia-vida terminal no plasma é de 1-2 horas. Quatro dos metabólitos, incluindo os dois ativos, também têm meia-vida plasmática curta de 1-3 horas. O metabólito 3'-hidroxi-4'-metoxi-diclofenaco, tem meia-vida plasmática mais longa. Entretanto, esse metabólito é virtualmente inativo.

Cerca de 60% da dose absorvida é excretada na urina como um conjugado glicuronídeo da molécula inalterada e como metabólitos, a maior parte das quais são convertidas em conjugados glicuronídeos. Menos de 1% é excretado como substância inalterada.

O restante da dose é eliminado como metabólitos através da bile nas fezes.



Linearidade/não linearidade

A C_{max} e a área sob a curva de concentração (AUC) são linearmente relacionadas à dose administrada.

Populações especiais

Pacientes geriátricos: não foram observadas diferenças idade-dependente relevantes na absorção, metabolismo ou excreção do fármaco.

Insuficiência renal: estudos realizados em pacientes com insuficiência renal demonstraram que é improvável o acúmulo da substância ativa inalterada a partir da administração de uma dose única I.V. Entretanto, baseado nos resultados destes estudos, níveis plasmáticos elevados de hidróxi metabólitos após doses múltiplas podem ser encontrados em pacientes com insuficiência renal grave, porém, de acordo com os conhecimentos adquiridos até o momento, não há relevância clínica.

Insuficiência hepática: em pacientes com hepatite crônica ou cirrose não descompensada, a cinética e metabolismo do diclofenaco são os mesmos apresentados pelos pacientes sem doença hepática.

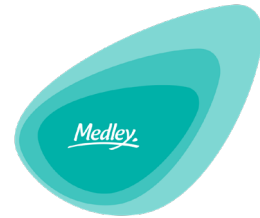
Dados de segurança pré-clínicos

Dados pré-clínicos de estudos de toxicidade com doses agudas ou repetidas, bem como estudos de genotoxicidade, mutagenicidade, carcinogenicidade com diclofenaco revelaram que diclofenaco nas doses terapêuticas recomendadas não causa nenhum dano específico para humanos.

Para mais informações, vide **“Gravidez, lactação, homens e mulheres com potencial reprodutivo.”**

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a qualquer outro componente da formulação;
- Úlcera gástrica ou intestinal ativa, sangramento ou perfuração (vide **“Advertências e Precauções”** e **“Reações Adversas”**);
- No último trimestre de gravidez (vide **“Gravidez, lactação, homens e mulheres com potencial reprodutivo.”**);
- Insuficiência hepática;
- Insuficiência renal ($GFR < 15\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$);
- Insuficiência cardíaca grave (vide **“Advertências e Precauções”**);
- Como outros agentes anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), o diclofenaco colestiramina também é contraindicado em pacientes nos quais o uso de ácido acetilsalicílico ou outros AINEs pode provocar asma, angioedema, urticária ou rinite aguda (ou seja, reatividade cruzada induzida por AINE) (vide **“Advertências e Precauções”** e **“Reações Adversas”**).



Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com falência hepática e falência renal.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência cardíaca grave (vide “Advertências e Precauções”).

No 1º e 2º trimestres este medicamento pertence à categoria de risco de gravidez C, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

No 3º trimestre este medicamento pertence à categoria de risco de gravidez D, portanto, **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

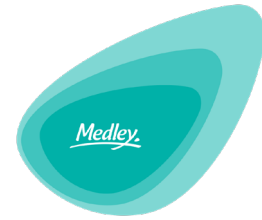
Efeitos gastrintestinais

Sangramento, ulcerações ou perfuração gastrintestinal, que podem ser fatais, foram relatados com todos os AINEs, incluindo diclofenaco, podendo ocorrer a qualquer momento durante o tratamento com ou sem sintomas de advertência ou história prévia de eventos gastrintestinais sérios. Estes, em geral, apresentam consequências mais sérias em pacientes idosos. Se sangramento ou ulceração gastrintestinal ocorrer em pacientes recebendo diclofenaco colestiramina, o tratamento deve ser descontinuado.

Assim como com outros AINEs, incluindo diclofenaco, acompanhamento médico rigoroso é indispensável e particular cautela deve ser exercida quando diclofenaco colestiramina é prescrito a pacientes com sintomas indicativos de distúrbios gastrintestinais ou histórico sugestivo de ulceração gástrica ou intestinal, sangramento ou perfuração (vide “**Reações Adversas**”). O risco de sangramento gastrintestinal é maior com o aumento das doses de AINEs e em pacientes com histórico de úlcera, complicando particularmente em casos de hemorragia ou perfuração, e em pacientes idosos.

Para reduzir o risco de toxicidade gastrintestinal em pacientes com histórico de úlcera, complicando particularmente em casos de hemorragia ou perfuração, e em pacientes idosos, o tratamento deve ser iniciado e mantido com a menor dose eficaz.

Para estes pacientes, uma terapia concomitante com agentes protetores (ex.: inibidores da bomba de próton) deve ser considerada, e também para pacientes que precisam usar concomitantemente ácido acetilsalicílico em baixa dose ou outros medicamentos que podem aumentar o risco gastrintestinal.



Pacientes com histórico de toxicidade gastrointestinal, particularmente os idosos, devem reportar quaisquer sintomas abdominais não usuais (especialmente sangramento gastrointestinal). Para pacientes tomando medicações concomitantes que podem aumentar o risco de ulceração ou sangramento, como por exemplo, corticoides sistêmicos, anticoagulantes, agentes antiplaquetários ou inibidores seletivos da recaptação de serotonina recomenda-se cuidado especial ao usar diclofenaco colestiramina (vide “**Interações Medicamentosas**”).

Acompanhamento médico estreito e cautela devem ser exercidos em pacientes com colite ulcerativa ou Doença de Crohn, uma vez que sua condição pode ser exacerbada (vide “**Reações Adversas**”).

Os AINEs, incluindo o diclofenaco, podem estar associados ao aumento do risco de vazamento da anastomose gastrointestinal. Recomenda-se acompanhamento médico cuidadoso e cautela ao usar diclofenaco colestiramina após cirurgia gastrointestinal.

Efeitos cardiovasculares

O tratamento com AINEs, incluindo o diclofenaco, particularmente em dose elevada e em períodos prolongados, pode ser associado com um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos cardiovasculares graves (incluindo infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral).

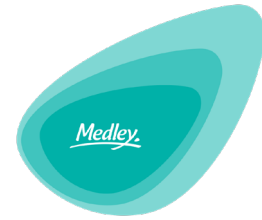
O tratamento com diclofenaco colestiramina geralmente não é recomendado a pacientes com doença cardiovascular estabelecida (insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquêmica, doença arterial periférica) ou hipertensão não controlada. Se necessário, os pacientes com doença cardiovascular estabelecida, hipertensão não controlada, ou fatores de risco para doença cardiovascular (ex.: hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus e tabagismo) devem ser tratados com diclofenaco colestiramina somente após cuidadosa avaliação e apenas em doses ≤ 100 mg ao dia, quando o tratamento continuar por mais de 4 semanas.

Como os riscos cardiovasculares do diclofenaco podem aumentar com a dose e duração da exposição, a menor dose diária efetiva deve ser utilizada no menor período possível. A necessidade do paciente para o alívio sintomático e a resposta à terapia deve ser reavaliada periodicamente, especialmente quando o tratamento continuar por mais de 4 semanas.

Os pacientes devem estar atentos para os sinais e sintomas de eventos aterotrombóticos sérios (ex.: dor no peito, falta de ar, fraqueza, fala arrastada), que podem ocorrer sem avisos. Os pacientes devem ser instruídos a procurar o médico imediatamente em caso de um evento como estes.

Efeitos hematológicos

Durante tratamentos prolongados com diclofenaco colestiramina, é aconselhável, como ocorre com outros AINEs, o monitoramento do hemograma.



Assim como outros AINEs, diclofenaco pode inibir temporariamente a agregação plaquetária. Os pacientes com distúrbios hemostáticos devem ser cuidadosamente monitorados.

Efeitos respiratórios (asma pré-existente)

Em pacientes com asma, rinites alérgicas sazonais, inchaço na mucosa nasal (ex.: pólipos nasais), doenças pulmonares obstrutivas crônicas ou infecções crônicas do trato respiratório (especialmente se relacionado à sintomas alérgicos como rinites), reações devido aos AINEs como exacerbação da asma (chamada como intolerância a analgésicos / analgésicos - asma), edema de Quincke ou urticária, são mais frequentes que em outros pacientes. Desta forma, recomenda-se precaução especial para estes pacientes (prontidão para emergência). Esta recomendação aplica-se também a pacientes alérgicos a outras substâncias, como por exemplo, aparecimento de reações cutâneas, prurido ou urticária.

Efeitos hepatobiliares

Acompanhamento médico estreito é necessário quando prescrito diclofenaco colestiramina a pacientes com função hepática debilitada, uma vez que esta condição pode ser exacerbada.

Do mesmo modo que com outros AINEs, incluindo diclofenaco, pode ocorrer elevação dos níveis de uma ou mais enzimas hepáticas. Durante tratamentos prolongados com este medicamento, é recomendado o monitoramento constante da função hepática como medida preventiva. Se os testes anormais para a função hepática persistirem ou piorarem, se os sinais e sintomas clínicos consistentes com a doença hepática se desenvolverem, ou se outras manifestações ocorrerem (ex.: eosinofilia, “rash”), o diclofenaco colestiramina deve ser descontinuado. Hepatite poderá ocorrer com o uso de diclofenaco sem sintomas prodrômicos.

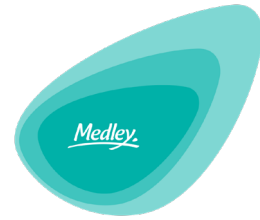
Deve-se ter cautela ao administrar este medicamento a pacientes com porfíria hepática, uma vez que o medicamento pode desencadear uma crise.

Reações cutâneas

Reações cutâneas sérias, algumas delas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica foram relatadas muito raramente associadas ao uso de AINEs, incluindo diclofenaco colestiramina (vide “**Reações Adversas**”). Os pacientes aparentemente têm maior risco para estas reações logo no início do tratamento, com o início da reação ocorrendo, na maioria dos casos, no primeiro mês de tratamento. Este medicamento deve ser descontinuado no primeiro aparecimento de “rash” cutâneo, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Assim como com outros AINEs, reações alérgicas incluindo reações anafiláticas/anafilactoides, podem também ocorrer em casos raros com diclofenaco, sem exposição prévia ao medicamento.

Efeitos renais



Como retenção de líquidos e edema foram reportados em associação à terapia com AINEs, incluindo diclofenaco, deve ser dedicada atenção especial a pacientes com deficiência da função cardíaca ou renal, história de hipertensão, pacientes idosos, pacientes sob tratamento concomitante com diuréticos ou outros medicamentos que podem impactar significativamente na função renal e àqueles com depleção substancial do volume extracelular de qualquer origem, por exemplo, nas condições pré ou pós-operatória no caso de cirurgias de grande porte (vide “**Contraindicações**”). Nestes casos, ao utilizar diclofenaco colestiramina, é recomendado o monitoramento da função renal como medida preventiva. A descontinuação do tratamento é seguida pela recuperação do estado de pré-tratamento.

Interações com outros AINEs

O uso concomitante de diclofenaco colestiramina com outros AINEs sistêmicos incluindo inibidores seletivos da COX-2 deve ser evitado devido ao potencial aumento de reações adversas (vide “**Interações Medicamentosas**”).

Mascarando sinais de infecções

Assim como outros AINEs, diclofenaco pode mascarar os sinais e sintomas de infecções devido a suas propriedades farmacodinâmicas.

Pacientes idosos

Recomenda-se precaução por patologias associadas, especialmente em pacientes idosos debilitados ou naqueles com baixo peso corporal.

Crianças e adolescentes

Devido a sua dosagem, este medicamento não é indicado para crianças e adolescentes.

Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo

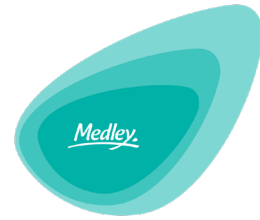
- Gravidez

Resumo do Risco

Não há dados suficientes sobre o uso de diclofenaco em mulheres grávidas. Alguns estudos epidemiológicos sugerem um risco aumentado de aborto espontâneo após o uso de um inibidor de síntese de prostaglandina (como os AINEs) no início da gravidez, no entanto, os dados gerais são inconclusivos. Demonstrou-se que o diclofenaco atravessa a barreira placentária em humanos. O uso de AINEs, incluindo diclofenaco, pode causar inércia uterina, fechamento prematuro do canal arterial fetal e insuficiência renal fetal levando a oligodrâmnio.

Por causa desses riscos, diclofenaco colestiramina não deve ser usado nos 2 primeiros trimestres de gravidez a não ser que o benefício esperado para mãe justifique o risco potencial para o feto.

Além disso, diclofenaco colestiramina não deve ser utilizado durante o terceiro trimestre de gravidez (vide “**Contraindicações**”).



Em estudos de reprodução animal, nenhuma evidência de teratogenicidade foi observada em camundongos, ratos ou coelhos que receberam diclofenaco diariamente durante o período de organogênese em doses até aproximadamente 0,41, 0,41 e 0,81 vezes, respectivamente, a dose humana máxima recomendada (DHMR) de diclofenaco colestiramina, apesar da presença de toxicidade materna e fetal (vide “**Dados em animais**”).

Considerações clínicas

Reações adversas a medicamentos fetais

Fechamento Prematuro do Canal Arterial Fetal

Assim como outros AINEs, o uso de diclofenaco é contraindicado nos três últimos meses de gestação pela possibilidade de ocorrer inércia uterina, e/ou fechamento prematuro do canal arterial Fetal (vide “**Contraindicações**”).

Oligodrâmio/Insuficiência Renal Fetal

Risco de insuficiência renal fetal com oligodrâmnios subsequentes foram observados quando AINEs (incluindo diclofenaco) foram usados a partir da vigésima semana de gravidez.

Se for necessário um AINE desde a 20ª semana de gestação até ao final do 2º trimestre, limitar a utilização à dose eficaz mais baixa e à duração mais curta possível (vide “**Posologia e modo de usar**”).

Se o tratamento com diclofenaco colestiramina se estender por mais de 48 horas, considere monitorar com ultrassom para oligodrâmio. Se ocorrer oligodrâmio, interrompa o diclofenaco colestiramina e faça o acompanhamento de acordo com a prática clínica.

Trabalho de parto ou parto

Não há estudos sobre os efeitos do diclofenaco colestiramina durante o trabalho de parto ou parto. Assim como outros AINEs, o uso de diclofenaco durante o terceiro trimestre de gravidez é contraindicado devido à possibilidade de inércia uterina (vide “**Contraindicações**”). Em estudos com animais, os AINEs, incluindo o diclofenaco, inibem a síntese de prostaglandinas, causam atraso no parto e aumentam a incidência de natimortos.

Dados

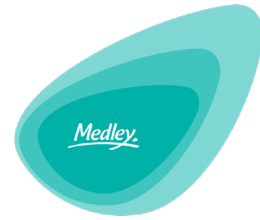
Dados em humanos

Fechamento Prematuro do Canal Arterial Fetal

A literatura publicada relata que o uso de AINEs durante o terceiro trimestre de gravidez pode causar fechamento prematuro do canal arterial fetal.

Oligodrâmio/Insuficiência Renal Fetal

Estudos publicados e relatórios pós-comercialização descrevem o uso materno de AINEs em cerca de 20 semanas de gestação ou mais tarde na gravidez associado a insuficiência renal fetal levando a



oligodrâmnio. Esses resultados adversos são observados, em média, após dias a semanas de tratamento, embora oligodrâmnios tenham sido relatados com pouca frequência tão logo 48 horas após o início dos AINEs. Em muitos casos, mas não em todos, a diminuição do líquido amniótico foi transitória e reversível com a interrupção da droga.

Dados em animais

Estudos reprodutivos e de desenvolvimento em animais demonstraram que a administração de diclofenaco durante a organogênese não produziu teratogenicidade apesar da indução de toxicidade materna e fetal em camundongos em doses orais de até 20 mg/kg/dia (0,41 vezes a dose humana máxima recomendada [DHMR] de diclofenaco colestiramina, 200 mg/dia, com base na comparação da área de superfície corporal (ASC)) e em ratos e coelhos em doses orais de até 10 mg/kg/dia (0,41 e 0,81 vezes, respectivamente, a DHMR com base na comparação da ASC). Em um estudo no qual ratas grávidas receberam oralmente 2 ou 4 mg/kg de diclofenaco (0,08 e 0,16 vezes o DHMR com base na ASC) desde o 15º dia de gestação até o 21º dia de lactação, foi observada mortalidade materna significativa (causada por ulceração gastrointestinal e peritonite). Essas doses maternas tóxicas foram associadas a distocia, gestação prolongada, retardo do crescimento intrauterino e diminuição da sobrevida fetal.

A administração de AINEs (incluindo diclofenaco) inibiu a ovulação no coelho e a implantação e placentação no rato, e levou ao fechamento prematuro do canal arterial fetal.

No 1º e 2º trimestres este medicamento pertence à categoria de risco de gravidez C, portanto, **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

No 3º trimestre este medicamento pertence à categoria de risco de gravidez D, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

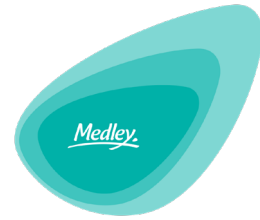
- Lactação

Resumo do risco

Assim como outros AINEs, pequenas quantidades de diclofenaco passam para o leite materno. Desta forma, este medicamento não deve ser administrado durante a amamentação para evitar efeitos indesejáveis na criança.

Dados em humanos

O diclofenaco foi detectado em baixa concentração (100 ng/mL) no leite materno em uma lactante tratada oralmente com um sal de diclofenaco de 150 mg/dia. A dose estimada ingerida por uma criança que consome leite materno é equivalente a 0,03 mg/kg/dia.



Mulheres e homens com potencial reprodutivo

- Fertilidade feminina

Assim como outros AINEs, o uso de diclofenaco colestiramina pode prejudicar a fertilidade feminina e, por isto, deve ser evitado por mulheres que estão tentando engravidar. Para mulheres que tenham dificuldade de engravidar ou cuja fertilidade está sob investigação, a descontinuação deste medicamento deve ser considerada.

Fertilidade masculina

Não existem dados em humanos sobre o efeito de diclofenaco colestiramina na fertilidade masculina. O diclofenaco administrado a ratos machos e fêmeas a 4 mg/kg/dia (aproximadamente 0,16 vezes a DHMR com base na comparação ASC) não afetou a fertilidade.

Habilidade de dirigir e/ou operar máquinas

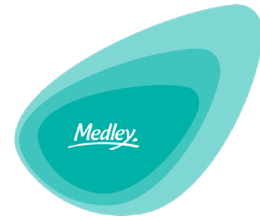
É improvável que o uso de diclofenaco colestiramina afete a capacidade de dirigir, operar máquinas ou fazer outras atividades que requeiram atenção especial.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Interações observadas a serem consideradas

- **inibidores da CYP2C9:** recomenda-se cautela ao prescrever diclofenaco com inibidores da CYP2C9 (tais como voriconazol), o que poderia resultar em um aumento significativo nas concentrações de pico plasmático e exposição ao diclofenaco.
- **lítio:** se usados concomitantemente, diclofenaco pode elevar as concentrações plasmáticas de lítio. Neste caso, recomenda-se monitoramento do nível de lítio sérico.
- **digoxina:** se usados concomitantemente, diclofenaco pode elevar as concentrações plasmáticas de digoxina. Neste caso, recomenda-se monitoramento do nível de digoxina sérica.
- **diuréticos e agentes anti-hipertensivos:** assim como outros AINEs, o uso concomitante de diclofenaco com diuréticos ou anti-hipertensivos (ex.: betabloqueadores, inibidores da ECA), pode diminuir o efeito anti-hipertensivo. Desta forma, esta combinação deve ser administrada com cautela e pacientes, especialmente idosos, devem ter sua pressão sanguínea periodicamente monitorada. Os pacientes devem estar adequadamente hidratados e deve-se considerar o monitoramento da função renal após o início da terapia concomitante e periodicamente durante o tratamento, particularmente



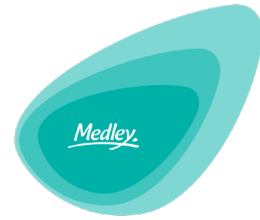
para diuréticos e inibidores da ECA, devido ao aumento do risco de nefrotoxicidade (vide “**Advertências e Precauções**”).

- **ciclosporina e tacrolimo:** diclofenaco, assim como outros AINEs, pode aumentar a toxicidade nos rins, causada pela ciclosporina e tacrolimo, devido ao seu efeito nas prostaglandinas renais. Desta forma, diclofenaco deve ser administrado em doses inferiores àquelas usadas em pacientes que não estão em tratamento com ciclosporina ou tacrolimo.
- **medicamentos conhecidos por causar hipercalcemia:** o tratamento concomitante com diuréticos poupadores de potássio, ciclosporina, tacrolimo ou trimetoprima podem ser associados com o aumento dos níveis séricos de potássio, que deve ser monitorado frequentemente (vide “**Advertências e Precauções**”).
- **antibacterianos quinolônicos:** houve relatos isolados de convulsões que podem estar associadas ao uso concomitante de quinolonas e AINEs.

Pelo fato do resinato presente no diclofenaco ser uma base de troca iônica, em geral, a inibição da absorção de outros medicamentos orais deve ser considerada.

Interações previstas a serem consideradas

- **outros AINEs e corticoides:** a administração concomitante de diclofenaco e outros AINEs sistêmicos ou corticoides pode aumentar a frequência de efeitos gastrointestinais indesejáveis (vide “**Advertências e Precauções**”). A administração concomitante de ácido acetilsalicílico diminui a concentração plasmática de diclofenaco, sem comprometer sua eficácia clínica.
- **anticoagulantes e agentes antiplaquetários:** deve-se ter cautela no uso concomitante uma vez que pode aumentar o risco de hemorragias (vide “**Advertências e Precauções**”). Embora investigações clínicas não indiquem que diclofenaco possa afetar a ação dos anticoagulantes, existem relatos do aumento do risco de hemorragia em pacientes recebendo diclofenaco e anticoagulantes concomitantemente. Desta maneira, recomenda-se o monitoramento próximo nestes pacientes.
- **inibidores seletivos da recaptação da serotonina:** a administração concomitante com AINEs sistêmicos, incluindo diclofenaco e inibidores seletivos da recaptação da serotonina, pode aumentar o risco de sangramento gastrointestinal (vide “**Advertências e Precauções**”).
- **antidiabéticos:** estudos clínicos demonstraram que o diclofenaco pode ser administrado juntamente com hipoglicemiantes orais sem influenciar seus efeitos clínicos. Entretanto, existem relatos isolados de efeitos hipo e hiperglicemiantes, determinando a necessidade de ajuste posológico dos agentes antidiabéticos durante o tratamento com diclofenaco. Por esta razão, o monitoramento dos níveis de glicose no sangue deve ser realizado como medida preventiva durante a terapia concomitante. Houve também relatos isolados de acidose metabólica quando diclofenaco foi coadministrado com metformina, principalmente em pacientes com insuficiência renal pré-existente



- **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.
- **metotrexato:** deve-se ter cautela quando AINEs, incluindo diclofenaco, são administrados menos de 24 horas antes ou após tratamento com metotrexato uma vez que pode elevar a concentração sérica do metotrexato, aumentando a sua toxicidade.
- **indutores da CYP2C9:** cautela é recomendada na coprescrição de diclofenaco e indutores da CYP2C9 (tais como a rifampicina), o que poderia resultar em uma diminuição significativa na concentração plasmática e exposição do diclofenaco.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

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

Este medicamento se apresenta na forma de cápsula amarela e branca, contendo pó amarelado com pontos pretos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

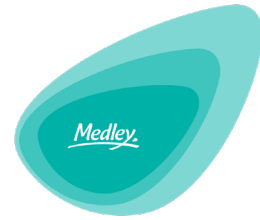
8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Como uma recomendação geral, a dose deve ser individualmente ajustada. As reações adversas podem ser minimizadas utilizando a menor dose efetiva no período de tempo mais curto necessário para controlar os sintomas (vide “**Advertências e Precauções**”). As cápsulas devem ser engolidas inteiras com líquido, de preferência durante as refeições.

População alvo geral: adultos

A dose recomendada de diclofenaco colestiramina em adultos é de 1 a no máximo 2 cápsulas por dia, dependendo da gravidade de cada caso.

Se necessário, os adultos devem tomar 1 cápsula duas vezes ao dia. A dose diária deve ser dividida em duas ingestões separadas.



Nos casos de menor gravidade e de tratamentos prolongados, a administração de 1 cápsula ao dia, em geral, é suficiente.

Populações especiais

- Insuficiência renal

O diclofenaco colestiramina é contraindicado a pacientes com insuficiência renal (GFR < 15mL/min/1.73m²) (vide “**Contraindicações**”). Não foram realizados estudos específicos em pacientes com insuficiência renal, portanto não pode ser feita recomendação no ajuste específico da dose. Recomenda-se cautela quando este medicamento é administrado a pacientes com insuficiência renal (vide “**Advertências e Precauções**”).

- Insuficiência hepática

O diclofenaco colestiramina é contraindicado a pacientes com insuficiência hepática (vide “**Contraindicações**”). Não foram realizados estudos específicos em pacientes com insuficiência hepática, portanto não pode ser feita recomendação no ajuste específico da dose. Recomenda-se cautela quando este medicamento é administrado a pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (vide “**Advertências e Precauções**”).

- Crianças e adolescentes (menores de 18 anos)

Este medicamento não é adequado para crianças e adolescentes devido a sua alta dosagem e a impossibilidade de ajustar a dose individualmente.

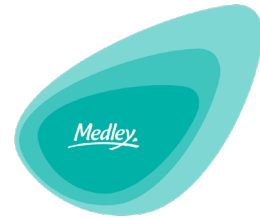
- Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)

Em geral, nenhum ajuste de dose inicial é requerido para pacientes idosos. Entretanto, precaução é indicada por patologias associadas, especialmente para pacientes idosos debilitados ou aqueles com baixo peso corporal (vide “**Advertências e Precauções**”).

- Doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco cardiovascular significativos

O tratamento com diclofenaco colestiramina geralmente não é recomendado em pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou hipertensão não controlada. Se necessário, pacientes com doença cardiovascular estabelecida, hipertensão não controlada, ou fatores de risco significativos para doenças cardiovasculares, devem ser tratados com este medicamento somente após avaliação cuidadosa e somente para doses diárias \leq 100 mg quando o tratamento continuar por mais de 4 semanas (vide “**Advertências e Precauções**”).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.



9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas a medicamento de estudos clínicos, relatos espontâneos e casos de literatura estão listadas por sistema MedDRA de classe de órgão. Dentro de cada sistema de classe de órgão, as reações adversas estão ordenadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa segue a seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($>1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$).

As seguintes reações adversas incluem aquelas relatadas com diclofenaco colestiramina, e/ou outras formas farmacêuticas do diclofenaco em uso por curto ou longo prazo.

- Sangue e distúrbios do sistema linfático

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

- Distúrbios do sistema imunológico

Rara: reações de hipersensibilidade, anafiláticas e anafilactoides (incluindo hipotensão e choque).

Muito rara: angioedema (incluindo edema facial).

- Distúrbios psiquiátricos

Muito rara: desorientação, depressão, insônia, pesadelos, irritabilidade, distúrbios psicóticos.

- Distúrbios do sistema nervoso

Comum: cefaleia, tontura.

Rara: sonolência.

Muito rara: parestesia, distúrbios da memória, convulsões, ansiedade, tremores, meningite asséptica, disgeusia, acidente cerebrovascular.

- Distúrbios oculares

Muito rara: distúrbios da visão, visão borrada, diplopia.

- Distúrbios do labirinto e do ouvido

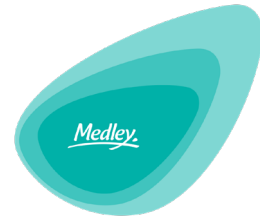
Comum: vertigem.

Muito rara: deficiência auditiva, zumbido.

- Distúrbios cardíacos

Incomum*: infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, palpitação, dores no peito.

Frequência desconhecida: Síndrome de Kounis.



- Distúrbios vasculares

Muito rara: hipertensão, vasculite.

- Distúrbios mediastinal, torácico e respiratório

Rara: asma (incluindo dispneia).

Muito rara: pneumonite.

- Distúrbios do trato gastrointestinal

Comum: náusea, vômito, diarreia, dispepsia, cólicas abdominais, flatulência, diminuição do apetite.

Rara: gastrites, sangramento gastrointestinal, hematêmese, diarreia sanguinolenta, melena, úlcera gastrointestinal (com ou sem sangramento, estenose gastrointestinal ou perfuração, podendo conduzir a peritonite).

Muito rara: colite (incluindo colite hemorrágica, colite isquêmica e exacerbação da colite ulcerativa ou doença de Crohn), constipação, estomatite, glossite, distúrbios esofágicos, doença intestinal diafragmática, pancreatite.

- Distúrbios hepatobiliares

Comum: elevação das transaminases.

Rara: hepatite, icterícia, distúrbios hepáticos.

Muito rara: hepatite fulminante, necrose hepática, insuficiência hepática.

- Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos

Comum: “rash”.

Rara: urticária.

Muito rara: dermatite bolhosa, eczema, eritema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), dermatite esfoliativa, alopecia, reação de fotossensibilidade, púrpura, púrpura de Henoch-Schonlein e prurido.

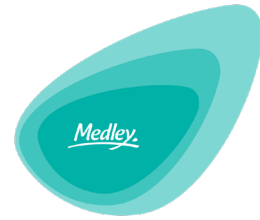
- Distúrbios urinários e renais

Muito rara: lesão renal aguda (insuficiência renal aguda), hematúria, proteinúria, síndrome nefrótica, nefrite tubulointersticial, necrose papilar renal.

- Distúrbios gerais e no local da administração

Rara: edema.

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



Descrição das reações adversas selecionadas

Eventos aterotrombóticos

Dados de meta-análise e farmacoepidemiológicos apontam um pequeno aumento do risco de eventos aterotrombóticos (ex.: infarto do miocárdio) associado ao uso de diclofenaco, particularmente em doses elevadas (150 mg por dia) e durante tratamento a longo prazo (vide “**Advertências e Precauções**”).

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. 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 ocorrem durante o tratamento com diclofenaco, um exame oftalmológico pode ser considerado para excluir outras causas.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Não há quadro clínico típico associado à superdose com diclofenaco.

A superdose pode causar sintomas tais como vômito, hemorragia gastrointestinal, diarreia, tontura, zumbido ou convulsões. No caso de intoxicação significativa, insuficiência renal aguda e insuficiência hepática podem ocorrer.

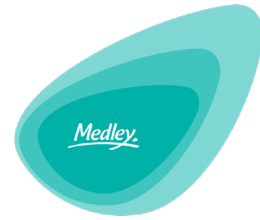
Tratamento

O tratamento de intoxicações agudas com AINEs, incluindo diclofenaco, consiste essencialmente em medidas sintomáticas e de suporte. Tratamento sintomático e de suporte devem ser administrados em caso de complicações tais como hipotensão, insuficiência renal, convulsões, irritação gastrointestinal e depressão respiratória.

Medidas específicas tais como diurese forçada, diálise ou hemoperfusão provavelmente não ajudam na eliminação de AINEs, incluindo diclofenaco, devido a seu alto índice de ligação à proteínas e metabolismo extenso.

Em casos de superdose potencialmente tóxica, a ingestão de carvão ativado pode ser considerada para descontaminação do estômago (ex.: lavagem gástrica e vômito) após a ingestão de uma superdose potencialmente letal.

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



DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS – 1.8326.0246
Farm. Resp.: Ricardo Jonsson
CRF-SP nº 40.796

Registrado por:
Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP
CNPJ: 10.588.595/0010-92

Fabricado por:
Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Rua Estácio de Sá, 1144 – Campinas – SP
Indústria Brasileira

IB071022

Atendimento ao consumidor
@ sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014

Medley.



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 07/10/2022.

Anexo B

Histórico de Alteração da 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 da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	07/10/2022 (Flotac[®])	4796723/22-6 (Flotac[®])	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	07/10/2022 (Flotac[®])	3. Características Farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e Modo de Usar	VPS	embalagens com 14 ou 20 cápsulas.
28/09/2021	3825507/21-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/09/2021 (Flotac[®])	3476100-21/9 (Flotac[®])	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 (Flotac[®])	03/09/2021 (Flotac[®])	3. Características Farmacológicas 5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas Dizeres Legais	VPS	embalagens com 14 ou 20 cápsulas.
24/08/2021	3332938/21-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/08/2021	3332938/21-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/08/2021	Dizeres Legais	VPS	embalagens com 14 ou 20 cápsulas.
11/02/2021	0562060/21-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/02/2021	0562060/21-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/02/2021	9. Reações Adversas	VPS	embalagens com 14 ou 20 cápsulas.

11/09/2019	2149952/19-7	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2019	2132878/19-1	11004 – RDC 73/2016 - GENÉRICO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	09/09/2019	Dizeres Legais	VPS	embalagens com 14 ou 20 cápsulas.
18/07/2019	0630555/19-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/06/2019	0538640/19-3 Flotac	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/06/2019	4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas	VPS	embalagens com 14 ou 20 cápsulas.
06/03/2018	0172766/18-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/02/2018	0147759/18-5 Flotac	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/02/2018	4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas	VPS	embalagens com 14 ou 20 cápsulas.
26/02/2016	1306745/15-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/02/2016	1306745/15-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/02/2016	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	embalagens com 14 ou 20 cápsulas.
22/01/2016	1190643/16-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/01/2016	1190643/16-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/01/2016	Dizeres Legais	VPS	embalagens com 14 ou 20 cápsulas.
23/11/2015	1018810/15-0	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/11/2015	1018810/15-0	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/11/2015	Dizeres Legais	VPS	embalagens com 14 ou 20 cápsulas.

24/07/2014	0599482/14-9	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	09/04/2014	0267686/14-9	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/04/2014	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	embalagens com 14 ou 20 cápsulas.
14/03/2014	0186998/14-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/12/2013 (Flotac)	1052680/13-3 (Flotac)	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/12/2013	-	VPS	embalagens com 14 ou 20 cápsulas.
20/12/2013	1071875133	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	1071875133	1071875133	10459 – GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	20/12/2013	Não se aplica (inicial).	VPS	embalagens com 14 ou 20 cápsulas.