



Diflecbe

(diclofenaco dietilmônio)

Kymberg

gel

10 mg/g

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Diflecbe
(diclofenaco dietilamônio)

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO:

Gel dermatológico de 11,6 mg/g: embalagem contendo uma bisnaga com 60 g.

USO DERMATOLÓGICO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 14 ANOS

COMPOSIÇÃO:

Cada grama contém:

diclofenaco dietilamônio11,6 mg*

excipientes**q.s.p.:.....1 g

Cada grama contém 11,6 mg de diclofenaco dietilamônio que equivale a 10 mg de diclofenaco sódico.

**álcool isopropílico, carbômer, miristato de isopropila, petrolato líquido, propilenoglicol, trolamina, óleo de rícino hidrogenado etoxilado, fragrância bouquet e água purificada.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

diflecbe gel 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

Diclofenaco dietilamônio 11,6 mg/g reduz o tempo para retorno às atividades normais nos casos de inflamação e dor pós-traumática ou de origem reumática.

Dados clínicos têm demonstrado que o diclofenaco dietilamônio 11,6 mg/g reduz a dor aguda após a aplicação inicial ($p<0,0001$ versus placebo). O diclofenaco dietilamônio 11,6 mg/g reduziu em 75% a dor em movimento (POM – pain on movement) após 2 dias de tratamento, enquanto que a diminuição com o gel placebo foi de 23% ($p<0,0001$). Noventa e quatro por cento (94%) dos pacientes responderam ao diclofenaco dietilamônio 11,6 mg/g após 2 dias de tratamento versus 8% dos pacientes que responderam ao gel placebo ($p<0,0001$). Consistentemente, tempo médio para resposta foi de 2 dias para diclofenaco dietilamônio 11,6 mg/g enquanto que para o gel placebo foi de 5 dias ($p<0,0001$). O alívio da dor e do comprometimento funcional foi alcançado após 4 dias de tratamento com diclofenaco dietilamônio 11,6 mg/g ($p<0,0001$ versus o gel placebo).

Devido a base aquosa-alcoólica, diclofenaco dietilamônio 11,6 mg/g também exerce um efeito calmante e refrescante. diclofenaco dietilamônio 23,2 mg/g melhora a mobilidade e reduz o tempo para retorno às atividades normais dos pacientes nos casos de inflamação e dor pós-traumática ou de origem reumática.

Em estudos realizados com pacientes que tiveram torção de tornozelo, o uso de diclofenaco dietilamônio 23,2 mg/g resultou em alívio da dor após dois dias do início do tratamento. Os pacientes tratados com diclofenaco dietilamônio 23,2 mg/g tiveram uma redução de 32 mm na escala de mensuração POM enquanto que o placebo diminuiu apenas 18 mm ($p<0,0001$). Após quatro dias do início do tratamento, a dor em movimento (POM) diminuiu para 49 mm, em uma Escala Visual Análoga (EVA) de dor de 100 mm, com diclofenaco dietilamônio 23,2 mg/g, enquanto que, no grupo placebo, a redução observada foi de 25 mm. diclofenaco dietilamônio 23,2 mg/g foi estatisticamente significativamente superior em eficácia quando comparado ao placebo ($p<0,0001$).

diclofenaco dietilamônio 23,2 mg/g foi também efetivo no tratamento do inchaço. Sete dias após o início do tratamento, a diferença média entre o tornozelo lesado e tornozelo contralateral foi de 0,3 cm quando tratado com diclofenaco dietilamônio 23,2 mg/g e de 0,9 cm quando tratado com o placebo ($p<0,0001$).

Mais evidências da eficácia de diclofenaco dietilamônio 23,2 mg/g são demonstradas pelo tempo médio para a redução de 50% na dor em movimento (POM), que foi de 4 dias nos pacientes tratados com diclofenaco dietilamônio 23,2 mg/g versus 8 dias para o grupo tratado com placebo. O tempo médio para

se alcançar o valor de 30 mm ou menos na Escala Visual Análoga (EVA) para POM foi de 4 dias em ambos os grupos tratados com ativo, versus 9 dias para o grupo tratado com placebo ($p < 0,0001$). Portanto, o tratamento com diclofenaco dietilamônio 23,2 mg/g acelera a melhora em 4 dias ou mais.

O estudo VOPO-P-307 também avaliou a satisfação com o tratamento em pacientes que sentiram dor decorrente de entorses do tornozelo. No dia 5, 84% dos indivíduos que aplicaram diclofenaco dietilamônio 23,2 mg/g avaliaram a satisfação ao tratamento como boa, muito boa ou excelente, quando comparados aos 23% de indivíduos do grupo placebo ($p < 0,0001$).

Em uma análise post-hoc, os indivíduos com entorses de tornozelo classificadas como de grau I ou II foram categorizados com pontuação acima ou abaixo de um valor basal de 80 mm para POM em Escala Visual Análoga (EVA), e a eficácia foi examinada em cada subgrupo. 4 dias após o início do tratamento, diclofenaco dietilamônio 23,2 mg/g foi significativamente melhor do que o placebo para a redução do POM tanto em pacientes com dor basal ≥ 80 mm (diclofenaco dietilamônio 23,2 mg/g 56,4 mm; placebo 27mm; $p < 0,0001$), bem como pacientes com dor basal < 80 mm (diclofenaco dietilamônio 23,2 mg/g 44mm; placebo 25mm; $p < 0,0001$) no endpoint primário eficácia.

Devido a base aquosa-alcoólica, diclofenaco dietilamônio 23,2 mg/g também exerce um efeito calmante e refrescante.

Referências:

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

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

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

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

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

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

Elmqvist W.F, Keith K.H, Sawchuk J. Transsynovial drug distribution: synovial mean transit time of diclofenac and other nonsteroidal 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, Alcantara 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).

Diclofenaco dietilamônio 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.

Após aplicação tópica de diclofenaco dietilamônio 23,2 mg/g (2 aplicações ao dia) em aproximadamente 400 cm² de pele, a extensão da exposição sistêmica determinada pela concentração no plasma de diclofenaco foi equivalente a do diclofenaco dietilamônio 11,6 mg/g (4 aplicações ao dia). A biodisponibilidade relativa do diclofenaco (razão entre as curvas AUC) para diclofenaco dietilamônio 23,2 mg/g contra a do comprimido de diclofenaco de sódio de 50 mg foi de apenas 4,5% no sétimo dia (para doses equivalentes de diclofenaco de sódio). A absorção não foi modificada pela umidade ou o vapor de ataduras permeáveis.

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. Diclofenaco dietilamônio é também contraindicado a pacientes nos quais crises de asma, angioedema, urticária ou rinite aguda são desencadeadas por ácido acetilsalicílico ou por outras substâncias antiinflamatórias não esteroidais (AINEs) como ibuprofeno e aspirina. diclofenaco dietilamônio tem uso contraindicado durante o último trimestre de gravidez.

Categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas: D

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A probabilidade de efeitos adversos sistêmicos (aqueles associados ao uso de formas sistêmicas de diclofenaco) devem ser consideradas se o diclofenaco tópico for usado em doses mais elevadas ou por um período de tempo mais longo que o recomendado (vide item Posologia e Modo de Usar).

O diclofenaco tópico deve ser aplicado somente sobre a pele intacta e não doente, sem feridas abertas ou escoriações. Evitar o contato do produto com os olhos e as membranas mucosas; o medicamento não deve ser ingerido. Interrompa o tratamento se ocorrerem erupções cutâneas após a aplicação do produto.

O diclofenaco tópico pode ser usado com bandagens não oclusivas, mas não deve ser utilizado com bandagens que não permitam a passagem do ar.

Deve-se ser cauteloso ao fumar ou perto de chamas, devido ao risco de queimaduras graves. diclofenaco tópico contém parafina que é potencialmente inflamável quando se acumula no tecido (roupas, roupas de cama, curativos, etc.). Lavar roupas e roupas de cama pode reduzir o acúmulo de produto, mas não removê-lo totalmente.

Diclofenaco tópico: Deve-se ser cauteloso ao fumar ou perto de chamas, devido ao risco de queimaduras graves. Diclofenaco tópico contém parafina que é potencialmente inflamável quando se acumula no tecido (roupas, roupas de cama, curativos, etc.). Lavar roupas e roupas de cama pode reduzir o acúmulo de produto, mas não removê-lo totalmente.

Informações sobre os excipientes:

Diclofenaco tópico contém propilenoglicol que em algumas pessoas por causar irritação leve e localizada na pele.

Diclofenaco tópico 11,6 mg/g contém benzoato de benzila que pode causar irritação leve e localizada em algumas pessoas.

Fertilidade:

Não existem dados disponíveis sobre o uso de formulações tópicas de diclofenaco e os seus efeitos na fertilidade em seres humanos.

Gravidez

Não há dados suficientes sobre o uso do diclofenaco em mulheres grávidas. O diclofenaco deve ser utilizado durante os dois primeiros trimestres da gravidez apenas se os benefícios esperados justificarem o potencial risco ao feto. Assim como outros anti-inflamatórios não esteroidais, o uso do diclofenaco durante o terceiro trimestre de gravidez é contraindicado devido a possibilidade de inércia uterina, insuficiência renal no feto com oligoidrâmnio e/ou fechamento prematuro do ducto arterioso.

Lactação:

Não se sabe se o diclofenaco tópico é excretado no leite materno. O diclofenaco deve ser utilizado durante a lactação apenas se os benefícios esperados justificarem o potencial risco ao recém-nascido. Se 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.

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.

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 do produto:

diflecbe é um gel branco, homogêneo com odor característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

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.

Diclofenaco dietilamônio 11,6 mg/g

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 11,6 mg/g são suficientes para tratar uma área de cerca de 400-800 cm². Após a aplicação, as mãos devem ser lavadas, a menos que sejam o local tratado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas classificam-se de acordo com a frequência, primeiramente as mais frequentes, utilizando-se a seguinte convenção: muito comuns ($>1/10$); comuns ($>1/100$ e $\leq 1/10$); incomuns ($>1/1.000$ e $\leq 1/100$); raras ($>1/10.000$ e $\leq 1/1.000$) e muito raras ($\leq 1/10.000$).

Em cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Comuns ($>1/100$ e $\leq 1/10$): Dermatite (incluindo dermatite de contato), erupções cutâneas, eritema, eczema e prurido.

Raras ($>1/10.000$ e $\leq 1/1.000$): 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 as observadas após overdose de diclofenaco oral, podem ser observadas se diclofenaco tópico é 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: 1.9624.0016

Registrado por:

Kymberg Farmacêutica do Brasil Ltda
Rua Nelson Pontes, 131, Jardim Margarida,
Vargem Grande Paulista/SP
CNPJ: 43.056.264/0001-70
Indústria brasileira

Produzido por:

Diflecbe_(Diclofenaco_Ditilamônio)_Bula_Profisisonal_Saúde_V00



Cimed Indústria S.A.
Pouso Alegre - MG
Indústria brasileira

SAC: 0800 777 7878
sac@bwell-official.com.br

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

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
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
-	-	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	-	VPS	Gel dermatológico de 11,6 mg/g: embalagem contendo uma bisnaga com 60 g.