

meringite asséptica.

- **Orçãos sensoriais** Casos isolados: distúrbios da visão (visão borrada, diplopia), deficiência auditiva, tinitus e distúrbios do paladar.
- **Sistema urogenital** Rara: edema. Casos isolados: insuficiência renal aguda e distúrbios urinários tais como hematúria, proteinúria, nefrite intersticial, síndrome nefrótica e necrose papilar.
- **Fígado** Ocasionais: elevação dos níveis séricos das enzimas aminotransferases. Raras: hepatite, com ou sem icterícia. Casos isolados: hepatite fulminante.
- **Sangue** Casos isolados: trombocitopenia, leucopenia, anemia (hemolítica e aplástica) e agranulocitose.
- **Pele** Ocasionais: rash ou erupções cutâneas. Rara: urticária. Casos isolados: eritema (dermatite esfoliativa), perda de cabelo, reação de fotossensibilidade, púrpura, incluindo púrpura alérgica, erupção bolhosa, eczema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e síndrome de Lyell (epidermólise tóxica aguda).
- **Hipersensibilidade** Raras: reações de hipersensibilidade tais como asma, reações sistêmicas anafiláticas/anafilatóides, incluindo hipotensão. Casos isolados: vasculite e pneumonite.

## POSOLOGIA

### Adultos

A dose inicial diária recomendada é de 100 a 150 mg. Em casos mais leves, bem como para pacientes acima de 14 anos de idade, 75 a 100 mg/dia são em geral suficientes. A dose diária prescrita deve ser fracionada em duas a três tomadas. No tratamento da dismenorria primária, a dose diária, que deve ser individualmente adaptada, é geralmente de 50 a 150 mg. Inicialmente devem ser administradas doses de 50 a 100 mg e, se necessário, estas doses devem ser elevadas no decorrer de vários ciclos menstruais até o máximo de 200 mg/dia. O tratamento deve iniciar-se aos primeiros sintomas e, dependendo da sintomatologia, continuar por alguns dias. Na enxaqueca, deve-se tomar uma dose inicial de 50 mg nos primeiros sinais de uma crise iminente. Em casos em que o alívio da dor não for suficiente dentro de um período de 2 horas após a primeira dose, deve-se tomar uma dose adicional de 50 mg. Quando necessário, pode-se administrar doses adicionais de 50 mg em intervalos de 4 a 6 horas, desde que não exceda uma dosagem total de 200 mg por dia. Os comprimidos revestidos devem ser tomados inteiros com um pouco de líquido, de preferência antes das refeições.

### Crianças

Crianças com um ano ou mais, dependendo da gravidade da afecção, devem receber doses diárias de 0,5 a 2 mg por kg de peso corporal divididas em duas a três tomadas. Para pediatria e disponíveis a apresentação: oral (suspensão oral). **Benevran** suspensão oral é, particularmente, adequado para o uso pediátrico, por possibilitar uma posologia adaptada a cada caso, de acordo com o peso corpóreo da criança e dentro do esquema posológico recomendado para crianças (cada gota do produto contém 0,5 mg de diclofenaco, podendo-se administrar uma gota por kg de peso, duas a três vezes ao dia). O frasco de **Benevran** suspensão oral deve ser agitado antes da administração da suspensão oral. Durante o gotejamento o frasco deverá ser mantido na posição vertical.

## PACIENTES IDOSOS

Recomenda-se cuidado a idosos sob cuidados médicos básicos. É recomendado, em especial, a pacientes idosos debilitados ou aqueles com baixo peso corpóreo a utilização da menor posologia eficaz.

## SUPERDOSAGEM

O tratamento de intoxicações agudas com agentes anti-inflamatórios não-esteróides consiste essencialmente em medidas sintomáticas e de suporte. Não há quadro clínico típico associado a superdosagem com diclofenaco. As seguintes medidas terapêuticas podem ser tomadas em casos de superdosagem: tratamento sintomático e de suporte deve ser administrado 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 agentes anti-inflamatórios não-esteróides devido a seu alto índice de ligação a proteínas e metabolismo extenso.

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Farm. Resp.: Dra. Maria Geisa P. Lima e Silva.  
CRF-SP nº 8.082  
Registro MS nº 1.0583.0114

### Germel Farmacêutica Ltda.

Rod. SP 101 km 08  
Hortolândia – SP CEP 13186-901  
CNPJ 45.992.062/0001-65  
INDÚSTRIA BRASILEIRA

### Suspensão Oral

Fabricado por: EMS S/A  
Rod. SP 101 km 08  
Hortolândia – SP CEP 13186-901  
CNPJ 45.992.062/0001-65

### Comprimidos revestidos

Fabricado por: EMS S/A  
Rua Com. Carlo M. Gardano, 450  
S.B. do Campo / SP – CEP 09720/470



082-460

# Benevran

diclofenaco potássico / diclofenaco resinato

Legrand

## FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos: Caixa com 10 e 20 comprimidos revestidos  
Suspensão oral: Frasco com 10 e 20 ml

## USO ORAL

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO (crianças a partir de 1 ano de idade)**

## COMPOSIÇÃO

Composição	Comprimidos Revestidos	Suspensão oral
diclofenaco resinato*		50mg
diclofenaco potássico	50 mg	
excipiente/veículo q.s.p.	1 comprimido Revestido**	1 ml***

\*equivalente a 15mg/ml de diclofenaco potássico

\*\* (fosfato de cálcio dibásico, lactose, celulose microcristalina, talco, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, polímero do ácido metacrílico, óxido de ferro vermelho, corante alumínio laca amarelo crepúsculo, dióxido de titânio, macrogol).

\*\*\* (resina de troca iônica, sacarina sódica, petrolato líquido, dióxido de silício, butilidioxitolueno, óleo de ricino hidrogenado etoxilado, essência de fútti-frutti, propilparabeno).

## INFORMAÇÕES AO PACIENTE

**Ação esperada do medicamento:** **Benevran** tem como princípio ativo o diclofenaco, um composto não-esteroidal com acentuadas propriedades analgésica, anti-inflamatória e antipirética. **Benevran** possui um rápido início de ação, o que o torna particularmente adequado para o tratamento de estados dolorosos e/ou inflamatórios agudos.

### Cuidados de armazenamento

Mantiver à temperatura ambiente (entre 15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

### Prazo de validade

O número de lote e as datas de fabricação e validade estão impressos no cartucho do medicamento. Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

**Gravidez e lactação:** **Benevran** somente deve ser administrado durante a gravidez quando o benefício esperado para a mãe for superior ao risco potencial para o feto e somente utilizando-se a menor posologia eficaz. Como outros inibidores da prostaglandina-sintetase, tal orientação aplica-se particularmente nos três últimos meses de gestação. Informe ao seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. A substância ativa, diclofenaco, passa para o leite materno em quantidades tão pequenas, que não se esperam efeitos indesejáveis no lactente. Informe ao seu médico se está amamentando.

### Cuidados de administração

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Os comprimidos revestidos devem ser ingeridos com um pouco de líquido, de preferência antes das refeições.

**Benevran** suspensão não é solúvel em água, sucos de frutas, leite, etc. O frasco de **Benevran** suspensão deve ser agitado antes de usar e durante o gotejamento o frasco deverá ser mantido na posição vertical.

### AGITE BEM ANTES DE USAR

### Interrupção do tratamento

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

**Reações adversas:** **Benevran** é geralmente bem tolerado. Porém podem ocorrer ocasionamente reações desagradáveis, tais como: dor de estômago, náuseas, vômitos, diarreia, má digestão, prisão de ventre, falta de apetite, dor de cabeça, tontura, vermelhidão da pele. Informe ao seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis.

## TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

**Ingestão concomitante com outras substâncias:** informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

**Contra-indicações e precauções:** **Benevran** é contra-indicado a pacientes com úlcera gástrica ou intestinal e aos que possuem conhecida hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer outro componente da formulação (exc. aspirina) ou indicados a pacientes que têm crises de asma, urticária e rinite aguda quando tomam ácido acetilsalicílico (exc. aspirina) ou outras drogas com atividade inibitória da prostaglandina sintetase. Antes de iniciar o tratamento com **Benevran**, informe ao seu médico se tem problemas de estômago e de intestino, suspeita de úlcera, colite ulcerativa, doença de Crohn, doença grave do fígado, doença de rim e de coração. Devem ser feitos exames de sangue durante tratamentos longos. Pacientes que apresentarem vertigens durante o uso do medicamento devem evitar operar máquinas e/ou dirigir veículos.

## NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS

### CARACTERÍSTICAS

#### Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: anti-inflamatório não-esteróide (AINE).

Mecanismo de ação: **Benevran** comprimidos revestidos contém o sal potássico do diclofenaco e **Benevran** suspensão oral

contém diclofenaco resinato. O diclofenaco é um composto não-esteróide com acentuadas propriedades analgésica, anti-inflamatória e antiéptica. **Benevan** possui um rápido início de ação, o que o torna particularmente adequado para o tratamento de estados dolorosos e/ou inflamatórios agudos. A inibição da biossíntese das prostaglandinas, demonstrada experimentalmente, é considerada fundamental no mecanismo de ação do diclofenaco. As prostaglandinas desempenham papel importante na gênese da inflamação, dor e febre. **Benevan** *in vitro*, nas concentrações equivalentes às quais alcançadas no homem, não suprime a biossíntese de prostaglandinas nas cartilagens.

**Efeitos farmacodinâmicos:** por meio de ensaios clínicos foi possível demonstrar que **Benevan** exerce pronunciado efeito analgésico em estados moderados ou severamente dolorosos. Na presença de inflamação, por exemplo, causada por trauma ou após intervenção cirúrgica, **Benevan** alivia rapidamente tanto a dor espontânea quanto a relacionada ao movimento e diminui o inchaço inflamatório e o edema do ferimento. Estudos clínicos também revelaram que na dismenoréa primária, **Benevan** é capaz de aliviar a dor e reduzir o sangramento. Nas crises de enxaqueca, **Benevan** tem se mostrado efetivo no alívio da dor de cabeça e na melhora de sintomas como náuseas e vômito que acompanham tal situação.

#### Farmacocinética

##### Absorção

**Comprimidos revestidos:** o diclofenaco é rápida e completamente absorvido a partir das comprimidos revestidos. A absorção inicia-se imediatamente após a administração. O pico médio das concentrações plasmáticas de 3,8 mg/ml é atingido em 20-60 minutos, após a ingestão de um comprimido revestido de 50 mg. A ingestão juntamente com alimentos não tem influência na quantidade de diclofenaco absorvido, embora o início e taxa de absorção possam ser ligeiramente retardadas. **Suspensão oral:** o diclofenaco é completamente absorvido da suspensão oral. A absorção inicia-se imediatamente após a administração. O pico da concentração plasmática de cerca de 0,9 mg/ml (2,75 mg/ml) é atingido em uma hora, após administração única da suspensão oral em dose correspondendo a 50 mg de diclofenaco pós-tóxico.

As quantidades absorvidas estão linearmente relacionadas, em todas as formas farmacéuticas, aos tamanhos das doses. Como aproximadamente metade do diclofenaco é metabolizado durante sua primeira passagem pelo fígado (efeito de "primeira passagem"), a área sob a curva de concentração (AUC) após administração retal ou oral é cerca de metade daquela observada com uma dose parenteral equivalente. O comportamento farmacocinético não se altera após administrações repetidas. Não ocorre acúmulo desde que sejam observados os intervalos de dosagem recomendados.

**Distribuição** 99,7% do diclofenaco liga-se a 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 serem atingidos os valores a pico plasmático. A meia-vida aparente para eliminação do fluido sinovial é de 3-6 horas. Duas horas depois de atingidos 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** A biotransformação do diclofenaco ocorre parcialmente por glicuronidação da molécula intacta, mas principalmente por hidroxilação e metoxilação simples e múltipla, resultando em vários metabólitos fenólicos (3'-hidróxi-, 4'-hidróxi-, 5'-hidróxi-, 4',5'-hidróxi- e 3'-hidróxi-4'-metóxi-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 (deuração) sistêmico total do diclofenaco do plasma é de 263 ± 56 ml/min (valor médio ± 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. Um metabólito, 3'-hidróxi-4'-metóxi-diclofenaco, tem meia-vida plasmática maior. Entretanto, esse metabólito é virtualmente inativo. Cerca de 80% da dose absorvida é excretada na urina como conjugado glicurônico da molécula intacta e como metabólitos, a maioria dos quais são também convertidos a conjugados glicurônicos. Menos de 1% é excretado como substância inalterada. O restante da dose é eliminado como metabólitos através da bile nas fezes.

**Características em pacientes** Não foram observadas diferenças idade-dependentes relevantes na absorção, metabolismo ou excreção do fármaco. Em pacientes com insuficiência renal não se pode inferir, a partir da cinética de dose < 10 mg, o acúmulo da substância ativa inalterada quando se aplica o esquema normal de dose. A um clearance de creatina < 10 ml/min, os níveis plasmáticos de steady-state (estado de equilíbrio) calculados dos hidróxi metabólitos são cerca de 4 vezes maiores que em indivíduos normais. Entretanto, os metabólitos são al final excretados através da bile. Em pacientes com hepatite crônica ou cirrose não-descompensada, a cinética e metabolismo do diclofenaco são a mesma que em pacientes sem doença hepática.

**Dados de segurança pré-clínicos** *Mutagenicidade, carcinogenicidade e toxicidade sobre a reprodução* O diclofenaco não influencia a fertilidade das matrizes (ratos) nem o desenvolvimento pré-, peri- e pós-natal da prole. Não foram detectados efeitos teratogênicos em camundongos, ratos e coelhos. Não foram demonstrados efeitos mutagênicos em vários experimentos *in vitro* e *in vivo*, e nenhum potencial carcinogênico foi detectado em estudos de longo prazo em ratos e camundongos.

#### INDICAÇÕES

Tratamento de curto prazo das seguintes condições agudas:

- Estados dolorosos inflamatórios pós-traumáticos como, por exemplo, os causados por entorses;
- Dor e inflamação no pós-operatório como, por exemplo, após cirurgias ortopédicas ou odontológicas;
- Condições dolorosas e/ou inflamatórias em ginecologia como, por exemplo, dismenoréa primária ou anexitis;
- Crises de enxaqueca;
- Síndromes dolorosas da coluna vertebral;
- Reumatismo não-articular;
- No tratamento da dor, da inflamação e da febre que acompanham os processos infecciosos de ouvido, nariz ou garganta como, por exemplo, nas faringoamigdalites e otites, respeitando os princípios terapêuticos gerais de que a doença básica deve ser adequadamente tratada.

#### CONTRA-INDICAÇÕES

Úlcera gástrica ou intestinal. Hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a qualquer outro componente da formulação. Como outros agentes anti-inflamatórios não-esteróides, **Benevan** também é contra-indicado em pacientes nos quais crises de asma, urticária ou rinite aguda são causadas pelo ácido acetilsalicílico ou por outros fármacos com atividade inibidora da prostaglandina-sintetase.

#### PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Sangramento ou úlceras/perfurações gastrintestinais podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento, com ou sem sintomas de advertência ou história prévia. Estas, em geral, apresentam consequências mais sérias em pacientes idosos. Nesses raros casos, o medicamento deve ser descontinuado. Assim como com outros AINEs, reações alérgicas incluindo reações anafiláticas/anafilatóides, poderão também ocorrer em casos raros, sem a exposição prévia ao fármaco. **Benevan**, assim como outros AINEs, pode mascarar os sinais e sintomas de infecção devido a suas propriedades farmacodinâmicas. Supervisão médica rigorosa é imprescindível para pacientes com sintomas indicativos de distúrbios gastrintestinais ou históricos sugestivo de úlceras/gástricas ou intestinais, pacientes com cólica ulcerativa ou doença de Crohn e pacientes com insuficiência hepática grave.

Do mesmo modo que com outros AINEs, pode ocorrer elevação dos níveis de uma ou mais enzimas hepáticas com o uso de **Benevan**. Durante tratamentos prolongados é recomendável a monitorização da função hepática como medida de precaução. Na ocorrência de sinais ou sintomas indicativos do desenvolvimento de doença hepática ou de outras manifestações (por exemplo, eosinofilia, erupções), ou se os testes anormais para a função hepática persistirem ou piorarem, o tratamento com **Benevan** deverá ser descontinuado. Poderá ocorrer hepatite com ou sem sintomas prodromicos. Deve-se ter cautela ao administrar **Benevan** a pacientes portadores de porfiria hepática, uma vez que o fármaco pode desencadear crises de porfiria. Devido à importância das prostaglandinas para manutenção do fluxo sanguíneo renal, deve ser dedicada atenção especial a pacientes com deficiência da função cardíaca ou renal, pacientes idosos, pacientes sob tratamento com diuréticos e aqueles com depleção do volume extracelular de qualquer origem, por exemplo, nas condições de pré ou pós-operatório no caso de cirurgias de grande porte. Nestes casos, ao utilizar **Benevan**, é recomendável a monitorização da função renal como medida preventiva. A descontinuação do tratamento é seguida pela recuperação do estado de pré-tratamento. O tratamento das afecções para as quais **Benevan** está indicado, dura usualmente poucos dias. Porém, se ao contrário das recomendações para seu uso, **Benevan** for administrado por períodos prolongados, é aconselhável, como ocorre com outros anti-inflamatórios não-esteróides, monitorizar o hemograma. Assim como outros AINEs, **Benevan** pode inibir temporariamente a agregação plaquetária. Pacientes com distúrbios hemostáticos devem ser cuidadosamente monitorizados.

#### GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

**Benevan** somente deve ser administrado durante a gravidez quando houver indicação formal e somente utilizando-se a menor posologia eficaz. Como outros inibidores da prostaglandina-sintetase, essa orientação aplica-se particularmente, aos três últimos meses de gestação (pela possibilidade de ocorrer inflexão uterina e/ou fechamento prematuro do canal arterial). Após doses orais de 50 mg, administradas a cada 8 horas, a substância ativa passa para o leite materno, todavia, em quantidades tão pequenas, que não se espera efeitos indesejáveis no lactante.

**Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas** Pacientes com sintomas de tontura ou outros distúrbios do sistema nervoso central, incluindo distúrbios da visão, não devem dirigir veículos e/ou operar máquinas.

#### INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

(Inclusive interações observadas com outras formas farmacéuticas de **Benevan** e diclofenaco sódico).

**Lúlio, glicoxila:** **Benevan** pode elevar as concentrações plasmáticas de lílio e glicoxila.

**Diuréticos:** assim como outros AINEs, **Benevan** pode inibir a atividade de diuréticos. O tratamento concomitante com diuréticos poupadores de potássio pode estar associado à elevação dos níveis séricos de potássio os quais devem, portanto, ser monitorizados.

**AINEs:** a administração concomitante de AINEs sistêmicos pode aumentar a frequência de reações adversas.

**Anticoagulantes:** embora as investigações clínicas não pareçam indicar que **Benevan** apresente uma influência sobre o efeito dos anticoagulantes, existem relatos de uma elevação no risco de hemorragias com o uso combinado de diclofenaco e terapia anticoagulante. Nestes casos, consequentemente, é recomendável uma monitorização dos pacientes.

**Antidiabéticos:** estudos clínicos demonstraram que **Benevan** pode ser administrado juntamente com hipoglicemiantes orais sem influenciar seus efeitos clínicos. Entretanto existem relatos isolados de efeitos hipó e hiperglicemiantes na presença de **Benevan**, determinando a necessidade de ajuste posológico dos agentes hipoglicemiantes.

**Metotrexato:** deve-se tomar cuidado quando AINEs forem administrados menos de 24 horas antes ou após tratamento com metotrexato, uma vez que a concentração sérica deste fármaco pode se elevar aumentando assim a sua toxicidade.

**Ciclosporina:** os efeitos dos AINEs sobre a concentração renal podem aumentar a nefrototoxicidade da ciclosporina.

**Antibacterianos quinolonas:** têm ocorrido relatos isolados de convulsões que podem estar associadas ao uso concomitante de quinolonas e AINEs.

#### REAÇÕES ADVERSAS / COLATERAIS

(Inclusive efeitos indesejáveis observados com outras formas de dosagem de **Benevan** e também diclofenaco sódico em uso por curto ou longo prazo).

As seguintes estimativas de frequência foram aplicadas:

Frequente: > 10%	Rara: > 0,001% - 1%
Ocasional: > 1% - 10%	Casos isolados: < 0,001%

- **Trato gastrintestinal** Ocasional: epigastralgia, distúrbios gastrintestinais como náusea, vômito, diarreia, cólicas abdominais, dispêsia, flatulência, anorexia e irritação local. Raras: sangramento gastrintestinal (hematêmese, melena, diarreia sanguinolenta), úlcera gástrica ou intestinal com ou sem sangramento ou perfuração. Casos isolados: estomatite aftosa, glossite, lesões esofágicas, estenose intestinal diafragmática, distúrbios do baixo colo tais como colite hemorrágica não-específica e exacerbação de colite ulcerativa ou doença de Crohn; hipertensão e pancreatite.
- **Sistema cardiovascular:** Casos isolados: dor no peito, constipação e insuficiência cardíaca congestiva.
- **Sistema nervoso central**

Ocasional: cefaleia, tontura e vertigem. Raro: sonolência. Casos isolados: distúrbios da sensibilidade, incluindo parestesia, distúrbios da memória, insônia, irritabilidade, convulsões, depressão, ansiedade, pesadelos, tremores, reações psicóticas e