

**PROFENID®
(cetoprofeno)**

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Pó Liófilo
100 mg

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA.
Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

PROFENID® IV
cetoprofeno

APRESENTAÇÃO

Pó liófilo 100 mg: embalagem com 50 frascos-ampola.

USO INTRAVENOSO. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém 100 mg de cetoprofeno.

Excipientes: hidróxido de sódio, glicina e ácido cítrico monoidratado.

1. INDICAÇÕES

PROFENID IV é um medicamento anti-inflamatório, analgésico e antitérmico. Este medicamento é destinado ao tratamento de inflamações e dores decorrentes de processos reumáticos e traumatismos, e de dores em geral.

Desta forma, PROFENID IV pode ser utilizado no tratamento da dor no pré e pós-operatório e outras patologias dolorosas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Nos últimos anos, considerável atenção tem sido dada ao tratamento de dor pós-operatória, tendo em conta o efeito favorável da analgesia adequada sobre evolução do paciente. Recomenda-se analgesia multimodal (por exemplo, os opioides e drogas anti-inflamatórias não esteroidais [AINES] ou anestésicos locais) para o alívio efetivo da dor pós-operatória. Existem poucos dados sobre a utilização de AINES em tratamento da dor pós-operatória após cirurgia abdominal. Oberhofer D et al (2005) realizaram estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado que avaliou a eficácia analgésica e segurança do cetoprofeno após a cirurgia abdominal de grande porte. Após 01 e 09 horas de pós-operatório os pacientes receberam 100 mg de cetoprofeno iv (n = 21) ou placebo (n = 22), em adição a um protocolo de tratamento da dor consistindo em infusão contínua de 200 mg de tramadol e 5 g de metamizol ao longo de 24 horas, com adicional de 25 mg i.v. de tramadol, em caso de analgesia inadequada.

A dor foi avaliada por uma escala numérica em repouso e em respiração profunda 3, 6, 12 e 24 horas de pós-operatório, sendo registrada a dose total de tramadol usado nas primeiras 24 horas.

Os pacientes no grupo cetoprofeno tiveram escores significativamente menores, tanto para dor em repouso quanto em respiração profunda, em 3 (p <0,01), 6 e 12 horas (p <0,05) de pós-operatório. A utilização de 24 horas de tramadol foi muito menor no grupo cetoprofeno (p < 0,01), com menos náuseas e vômitos. Não houve complicações hemorrágicas ou outros eventos adversos relacionados à terapia com cetoprofeno. O estudo mostrou o valor do uso a curto prazo do cetoprofeno para melhorar a qualidade de analgesia, após cirurgia abdominal maior, sem efeitos adversos significativos.

Subramaniam R. et al (2003) realizaram um estudo que compara a eficácia do cetoprofeno e petidina para analgesia peri-operatória e náuseas e vômitos pós-operatórios em crianças submetidas a cirurgia vítreo-retiniana e cirurgia de descolamento de retina.

Crianças de 7 a 16 anos com status ASA I, submetidos à cirurgia vítreo-retiniana foram alocadas aleatoriamente para receber ou 2mg/kg de cetoprofeno ou 1mg/kg de petidina, via IV para analgesia peri-operatória.

Em todos os pacientes a anestesia geral foi induzida com tiopental e a intubação traqueal foi facilitada com brometo de vecurônio e mantida com oxigênio a 33% em óxido nitroso e isoflurano.

A monitoração intra- e pós-operatória foi feita por um observador cego para a técnica. A analgesia intra-operatória de resgate foi utilizada se a frequência cardíaca e / ou pressão arterial aumentassem em 25% dos valores do período pré-incisional.

Dor pós-operatória e episódios de náuseas e vômitos foram avaliados à recuperação (0 hora), e 2, 6 e 24 horas. Analgesia de resgate padrão e agentes antieméticos foram administrados, se necessário. Neste estudo que recrutou 86 crianças, 44 delas receberam cetoprofeno enquanto 42 receberam petidina.

A analgesia intra-operatória foi comparável em ambos os grupos e não foi encontrada diferença significativa na exigência de analgesia de resgate intra-operatório.

No pós-operatório 6 das 44 crianças (13,6%) do grupo cetoprofeno apresentavam dor na recuperação, em comparação com 17/42 (40,4%) no grupo petidina.

Dor na hora 2, 6 e 24, e o uso de analgésicos no pós-operatório não foi significativamente diferente entre os dois grupos. Náusea pós-operatória, vômitos e uso de antieméticos foram significativamente menores no grupo cetoprofeno em todos os intervalos de tempo. A conclusão é de que o cetoprofeno é uma alternativa satisfatória como analgésico em relação à petidina para cirurgia vítreo-retiniana e resulta em uma menor incidência de náuseas e vômitos.

Clinicamente, o cetoprofeno parece reduzir a necessidade de morfina em 33 a 40% com seu suposto mecanismo central de analgesia. Tuncer S et al (2003) avaliaram a eficácia e a segurança do cetoprofeno intravenoso (IV) como adjuvante na analgesia controlada pelo paciente com tramadol após cirurgia maior de câncer ginecológico.

Cinquenta pacientes foram incluídos no estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, sendo alocados aleatoriamente em dois grupos: grupo I – controle (25 pacientes), com pacientes que receberam solução salina, grupo II – cetoprofeno (25 pacientes).

Os pacientes receberam uma dose intravenosa de soro fisiológico ou cetoprofeno 100 mg no final da cirurgia. Então, para a analgesia controlada pelo paciente, foi dado um bolus de 20 mg de tramadol e tempo de 10 min de bloqueio. O alívio da dor foi regularmente avaliado utilizando uma escala visual analógica.

O consumo de tramadol, efeitos colaterais, e a satisfação do paciente foram anotados durante as 24 horas após a cirurgia. Não foi observada diferença significativa na pontuação da dor, efeitos colaterais e satisfação do paciente entre os grupos ($p > 0,05$). O consumo acumulado de tramadol (analgesia controlada pelo paciente) foi menor nos pacientes tratados com cetoprofeno que no grupo que recebeu placebo ($p < 0,05$). Estes resultados demonstram que uma única dose de 100 mg de cetoprofeno reduziu o consumo de tramadol para o tratamento da dor pós-operatória na cirurgia de câncer ginecológico de grande porte.

Priya V. et al (2002) realizaram estudo randomizado, controlado, estudo duplo-cego pretende determinar se cetoprofeno por via intravenosa é eficaz como analgesia preemptiva para cirurgia de mama. Foram submetidos à cirurgia de mama sob anestesia geral 50 pacientes para receber cetoprofeno 100mg por via intravenosa 30 minutos antes (Grupo I), ou imediatamente após a incisão cirúrgica (Grupo II).

No pós-operatório, os escores de dor (Escala Visual Analógica-VAS) e o tempo de recuperação analgésica foram registrados por um observador independente e cego para o desenho do estudo. O estudo foi encerrado quando houve necessidade de analgesia de resgate ($VAS \geq 4$ ou procura por analgésico).

As variáveis contínuas foram analisadas pelo teste não pareado "t", variáveis discretas com o teste do qui-quadrado, e curvas de sobrevida pelo teste log-rank.

Os escores de dor foram significativamente menores no Grupo I, até 10 horas após a cirurgia. O número de pacientes que necessitam de analgesia em 4, 6, 8 e 10 horas foi significativamente menor no grupo I (0% VS 47% [$P < 0,0001$], 0% vs 44% [$P < 0,003$], 0% vs 80% [$P < 0,0001$], 0% x 100% [$P < 0,0001$] respectivamente. O tempo médio para analgesia de resgate foi de 15,47 - / + 2,87 horas no grupo I versus 4,22 - / + 2,55 horas no grupo II ($P < 0,0001$), concluindo então que a analgesia preemptiva com cetoprofeno por via intravenosa (100mg) produz melhor alívio da dor no pós-operatório em pacientes submetidos a cirurgia de mama.

No estudo realizado por Basto ER et al (2001) comparou-se a combinação cetoprofeno-propacetamol em relação ao propacetamol isolado em cirurgia de tireoide e paratireoide, em termos de eficácia da analgesia pós-operatória, sangramento, e a incidência de náuseas e vômitos para determinar se o uso de cetoprofeno resulta em qualquer benefício neste tipo de cirurgia.

Os 214 pacientes foram distribuídos em dois grupos ($n = 107$ em cada grupo), um recebendo cetoprofeno e o outro não. Em todos os pacientes foi utilizada a mesma técnica anestésica, e os pacientes eram comparáveis em termos de idade, peso, sexo, duração da cirurgia, tipo de endocrinopatia, o envolvimento do cirurgião e dose intra-operatória do sufentanil ($P > 0,2$).

A analgesia pós-operatória consistia de 2g de paracetamol a cada 6h e bolus de morfina (se o escore de dor for maior que 40; 3mg IV a cada 10 min na sala de recuperação, e então 5mg SC a cada 4 horas na enfermaria).

O grupo cetoprofeno recebeu 100 mg de cetoprofeno IV durante a cirurgia e 8 horas depois. Na sala de recuperação, os pacientes receberam oxigênio se a saturação estivesse $< 95\%$ na admissão (respirando ar ambiente, portanto), e na 1ª e 2ª hora.

Os escores de dor, consumo de opioides, o volume de fluido do dreno cervical, e a concentração/massa de hemoglobina neste fluido coletado ao longo de 24 h foram registrados.

O grupo cetoprofeno apresentou menor escala numérica ($P < 0,05$), recebeu menos de morfina nas primeiras 24 h após a cirurgia ($7,4 \pm 5$ vs $11,7 \pm 6$ mg, $P < 0,05$), teve menos episódio de náuseas e vômito (21 vs 38, $P < 0,05$), e era menos propenso a necessitar de oxigênio após 1 h na sala de recuperação (33 vs 59 pacientes, $P < 0,05$).

Os dois grupos tiveram o mesmo volume de 24 h de drenagem do líquido cervical ($72,5 \pm 43$ vs 70 ± 42 mL, $P > 0,2$), com mesma concentração ($5,9 \pm 3,4$ vs $6,4 \pm 2,8$ g por 100mL, $P > 0,1$) e massa de hemoglobina ($3,9 \pm 2,8$ vs $4,2 \pm 2,5$ g, $P > 0,2$).

O grupo controle apresentou dois hematomas cervicais que necessitaram reintervenção, e nenhuma ocorrência no grupo cetoprofeno.

O cetoprofeno reduz o escore de dor após a cirurgia de tireoide e paratireoide, bem como a necessidade de morfina e seus efeitos adversos, sem aumentar o risco de hemorragia cervical.

O efeito aditivo de AINEs administrado com propacetamol após a cirurgia ortopédica maior não foi estudado. Este estudo prospectivo, realizado por Aubrun F et al (2000), controlado por placebo pretende avaliar o efeito analgésico do cetoprofeno em 50 pacientes submetidos à cirurgia de fusão espinhal, recebendo 100 mg de cetoprofeno a cada 8 h ou placebo, no pós-operatório.

Todos os pacientes receberam propacetamol e morfina (titulação IV seguida por analgesia controlada pelo paciente (PCA) durante 24 h). A dor foi avaliada através de uma escala visual analógica (VAS).

Durante a titulação de morfina, o cetoprofeno não reduziu significativamente a dose de morfina (8 ± 6 vs 11 ± 4 mg), porém diminuiu significativamente o escore VAS ($P < 0,001$). Durante o PCA, o cetoprofeno reduziu significativamente o consumo de morfina (25 ± 17 vs 38 ± 20 mg, $P = 0,04$) e VAS ($P = 0,002$).

O consumo total de morfina pós-operatória foi significativamente reduzido (33%) com cetoprofeno. O cetoprofeno reduziu a necessidade de morfina e a analgesia pós-operatória melhorou em pacientes submetidos a cirurgia da coluna vertebral e que receberam propacetamol.

Hommeril JL et al (1994), em um estudo duplo-cego, randomizado, compararam-se os efeitos de cetoprofeno IV 200 mg, seguido de 12,5 mg/hora durante 13 h, com os efeitos da morfina extradural 4 mg em 32 pacientes após a artroplastia de quadril e joelho. Uma escala visual analógica foi utilizada para pontuação dor antes da administração de analgésicos (primeira acusação de dor após a operação), 1h após e a cada 2 h posteriormente.

Redução da dor após 1 h do início da analgesia foi em média de 44% no grupo de morfina extradural e 54% no grupo cetoprofeno. Não houve diferença significativa entre os grupos nos escores de dor, redução da dor e necessidade de analgesia adicional (paracetamol IV). A naloxona 5 microgramas/kg/h foi necessária para hipercapnia superior a 6,0 kPa em três pacientes no grupo de morfina extradural (versus nenhum paciente no grupo cetoprofeno).

Não houve diferenças entre os grupos em efeitos colaterais, exceto para a retenção urinária, que foi mais frequente no grupo recebendo morfina extradural ($P < 0,05$). Como havia poucas diferenças entre cetoprofeno IV e morfina extradural, concluiu-se que o cetoprofeno pode ser uma alternativa eficiente à morfina extradural após a artroplastia de quadril e joelho.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O cetoprofeno, princípio ativo do PROFENID, é um anti-inflamatório não esteroide, derivado do ácido arilcarboxílico, pertencente ao grupo do ácido propiônico dos anti-inflamatórios não esteroideais. PROFENID IV possui propriedades anti-inflamatória, antitérmica e apresenta atividade analgésica periférica e central. Inibe a síntese de prostaglandinas e a agregação plaquetária, no entanto, seu mecanismo de ação não está completamente elucidado.

O início da ação é verificado 5 minutos após a administração de PROFENID IV.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A concentração plasmática média é medida 5 minutos após injeção IV de 100 mg. Depois de 4 minutos do término da injeção, a sua concentração plasmática é de $26,4 \pm 5,4$ µg/mL.

Distribuição

O cetoprofeno encontra-se 99% ligado às proteínas plasmáticas. Difunde-se pelo líquido sinovial, tecidos intra-articulares, capsulares, sinoviais e tendinosos e atravessa a barreira placentária e hematoencefálica.

A meia-vida de eliminação plasmática é de aproximadamente 2 horas. O volume de distribuição é de aproximadamente 7 L.

Metabolismo

A biotransformação do cetoprofeno é caracterizada por dois principais processos: por hidroxilação e por conjugação com ácido glicurônico, sendo esta a principal via no homem.

A excreção de cetoprofeno na forma inalterada é muito baixa (menos de 1%). Quase toda a dose administrada é excretada na forma de metabólitos na urina, dos quais 65 a 75% são excretados como metabólito glicuronídeo.

Eliminação

Cinquenta por cento (50%) da dose administrada é excretada na urina dentro de 6 horas após a administração do medicamento. Durante 5 dias após a administração oral, aproximadamente 75 a 90% da dose é excretada principalmente pela urina. A excreção fecal é muito pequena (1 a 8%).

Populações especiais

Pacientes idosos: a absorção do cetoprofeno não é modificada; há aumento da meia-vida (3 horas) e diminuição do clearance plasmático e renal.

Pacientes com insuficiência hepática: não ocorrem alterações significativas do clearance plasmático e da meia-vida de eliminação. No entanto, a fração não ligada às proteínas plasmáticas encontra-se aproximadamente duplicada.

Pacientes com insuficiência renal: há diminuição do clearance plasmático e renal e aumento da meia-vida de eliminação relacionados com a severidade da insuficiência renal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

PROFENID IV não deve ser utilizado nos seguintes casos:

- Pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade ao cetoprofeno, como crises asmáticas ou outros tipos de reações alérgicas ao cetoprofeno, ao ácido acetilsalicílico ou a outros AINES. Nestes pacientes foram relatados casos de reações anafiláticas severas, raramente fatais (vide “Reações Adversas”).
- Pacientes com úlcera péptica/hemorragica, ou com histórico.
- Pacientes com histórico de sangramento ou perfuração gastrointestinal, relacionada ao uso de AINES.
- Pacientes com insuficiência severa cardíaca, hepática e/ou renal.
- Mulheres no terceiro trimestre da gravidez.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiências severa cardíaca, hepática e/ou renal.

Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.

Categoria de risco de gravidez (3º trimestre gestacional): D – Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Informe imediatamente seu médico ou cirurgião-dentista em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Embora os AINES possam ser requeridos para o alívio das complicações reumáticas que ocorrem devido ao lúpus eritematoso sistêmico (LES), recomenda-se extrema cautela na sua utilização, uma vez que pacientes com LES podem apresentar predisposição à toxicidade por AINES no sistema nervoso central e/ou renal.

As reações adversas podem ser minimizadas através da administração da dose mínima eficaz e pelo menor tempo necessário para controle dos sintomas.

Deve-se ter cautela em pacientes que fazem uso concomitante de cetoprofeno e medicamentos que possam aumentar o risco de sangramento ou úlcera, como corticosteroides orais, anticoagulantes como a varfarina, inibidores seletivos da recaptção de serotonina ou agentes antiplaquetários como o ácido acetilsalicílico (vide “Interações Medicamentosas”).

Sangramento, úlcera e perfuração gastrintestinais, que podem ser fatais, foram reportados com todos os AINES durante qualquer período do tratamento, com ou sem sintomas ou histórico de eventos gastrintestinais graves.

Reações cutâneas graves, algumas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, foram reportadas muito raramente com o uso de AINES. Existe um risco maior da ocorrência destas reações adversas no início do tratamento, a maioria dos casos ocorrendo no primeiro mês.

Assim como para os demais AINES, na presença de doença infecciosa, deve-se notar que as propriedades anti-inflamatória, analgésica e antitérmica do cetoprofeno podem mascarar os sinais habituais de progressão da infecção, como por exemplo, febre.

Em pacientes com testes de função hepática anormais ou com histórico de doença hepática, os níveis de transaminase devem ser avaliados periodicamente, particularmente durante tratamento a longo prazo.

Raros casos de icterícia e hepatite foram reportados com o uso de cetoprofeno.

Se ocorrerem distúrbios visuais, tal como visão embaçada, o tratamento com cetoprofeno deve ser descontinuado.

Gravidez e Lactação

O uso de AINES pode prejudicar a fertilidade feminina e não é recomendado em mulheres que estão tentando engravidar. Em mulheres com dificuldade de engravidar ou que estejam sob investigação de infertilidade, deve ser considerada a descontinuação do tratamento com AINES.

Durante o primeiro e segundo trimestres da gestação: não existe evidência de teratogenicidade ou embriotoxicidade em camundongos e ratos. Em coelhos foram relatados leves efeitos de embriotoxicidade provavelmente relacionados à toxicidade materna.

Como a segurança do cetoprofeno em mulheres grávidas não foi avaliada, seu uso deve ser evitado durante o primeiro e segundo trimestres da gravidez.

Durante o terceiro trimestre da gestação: todos os inibidores da síntese de prostaglandinas, inclusive o cetoprofeno, podem induzir toxicidade cardiopulmonar e renal no feto. No final da gravidez, pode ocorrer aumento do tempo de sangramento da mãe e do feto. Portanto, cetoprofeno é contraindicado durante o último trimestre da gravidez.

Categoria de risco na gravidez (1º e 2º trimestre gestacional): C - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação: não existem dados disponíveis sobre a excreção de cetoprofeno no leite humano. O uso de cetoprofeno não é recomendado durante a amamentação.

Populações especiais

Idosos

É aconselhável reduzir a dose inicial e manter o tratamento na dose mínima eficaz. Um ajuste posológico individual pode ser considerado somente após o desenvolvimento de boa tolerância individual.

A frequência das reações adversas aos AINES é maior em idosos, especialmente sangramento e perfuração gastrintestinais, os quais podem ser fatais.

Crianças

A segurança e eficácia do uso de PROFENID IV em crianças não foram estabelecidas.

Outros grupos de risco

Deve-se ter cautela quando PROFENID IV for administrado em pacientes que têm ou tiveram úlcera péptica, ou doença gastrintestinal (colite ulcerativa, doença de Crohn), pois estas condições podem ser exacerbadas.

No início do tratamento, a função renal deve ser cuidadosamente monitorada em pacientes com insuficiência cardíaca, cirrose e nefrose, naqueles que fazem uso de diuréticos, ou em pacientes com insuficiência renal crônica, principalmente se estes pacientes são idosos. Nesses pacientes, a administração do cetoprofeno pode induzir a redução no fluxo sanguíneo renal causada pela inibição da prostaglandina e levar à descompensação renal.

Deve-se ter cautela no uso de cetoprofeno em pacientes com histórico de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca congestiva leve a moderada, uma vez que retenção de líquidos e edema foram relatados após a administração de AINES.

Assim como para os demais anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), deve-se ter cautela no uso de cetoprofeno em pacientes com hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquêmica estabelecida, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular, bem como antes de iniciar um tratamento de longo prazo em pacientes com fatores de risco para doenças cardiovasculares (ex. hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus e em fumantes).

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Os pacientes devem ser advertidos sobre o risco de ocorrência de sonolência, tontura ou convulsão durante o tratamento com cetoprofeno e orientados a não dirigir veículos ou operar máquinas caso estes sintomas ocorram.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações medicamentosas não recomendadas

- Outros AINES, incluindo inibidores seletivos da ciclo-oxigenase 2, e altas dosagens de salicilatos: aumento do risco de ulceração e sangramento gastrintestinais.
- Álcool: risco de efeitos adversos gastrintestinais, incluindo ulceração ou hemorragia; pode aumentar o risco de toxicidade hepática.
- Anticoagulantes (heparina e varfarina) e inibidores da agregação plaquetária (ex. ticlopidina e clopidogrel): aumento do risco de sangramento. Se o tratamento concomitante não puder ser evitado, deve-se realizar cuidadoso monitoramento.
- Lítio: risco de aumento dos níveis plasmáticos de lítio, devido a diminuição da sua excreção renal, podendo atingir níveis tóxicos. Realizar se necessário, um cuidadoso monitoramento dos níveis plasmáticos de lítio e um ajuste posológico do lítio durante e após tratamento com AINES.
- Outros medicamentos fotossensibilizantes: podem causar efeitos fotossensibilizantes adicionais.
- Metotrexato em doses maiores do que 15 mg/semana: aumento do risco de toxicidade hematológica do metotrexato, especialmente quando administrado em altas doses (> 15 mg/semana), possivelmente relacionado ao deslocamento do metotrexato ligado à proteína e à diminuição do seu clearance renal.
- Colchicina: aumenta o risco de ulceração ou hemorragia gastrintestinal. A inibição da agregação plaquetária promovida por AINES adicionada aos efeitos da colchicina nos mecanismos de coagulação sanguínea pode aumentar o risco de sangramento em outros locais que não seja o trato gastrintestinal;

Associações medicamentosas que requerem precauções

- Corticosteroides: aumento do risco de ulceração gastrintestinal ou sangramento (vide “Advertências e Precauções”).
- Diuréticos: pacientes utilizando diuréticos, particularmente os desidratados, apresentam maior risco de desenvolvimento de insuficiência renal devido à diminuição do fluxo sanguíneo renal causada pela inibição de prostaglandina. Estes pacientes devem ser reidratados antes do início do tratamento concomitante e a função renal deve ser monitorada quando o tratamento for iniciado (vide “Advertências e Precauções”).
- Inibidores da ECA e antagonistas da angiotensina II: em pacientes com comprometimento da função renal (ex. pacientes desidratados ou pacientes idosos), a coadministração de um inibidor da ECA ou de um antagonista da angiotensina II e de um agente que inibe a ciclo-oxigenase pode promover a deterioração da função renal, incluindo a possibilidade de insuficiência renal aguda.
- Metotrexato em doses menores do que 15 mg/semana: durante as primeiras semanas de tratamento em associação, o hemograma completo deve ser monitorado uma vez por semana. Se houver qualquer alteração da função renal ou se o paciente é idoso, o monitoramento deve ser realizado com maior frequência.
- Pentoxifilina: aumento do risco de sangramento. É necessário realizar um monitoramento clínico e do tempo de sangramento com maior frequência.

Associações medicamentosas a serem consideradas

- Agentes anti-hipertensivos (betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, diuréticos): risco de redução do efeito anti-hipertensivo por inibição das prostaglandinas vasodilatadoras pelos anti-inflamatórios não esteroidais.
- Trombolíticos: aumento do risco de sangramento.
- Probenecida: a administração concomitante com probenecida pode reduzir acentuadamente o clearance plasmático do cetoprofeno.
- Inibidores seletivos da recaptação de serotonina: aumento do risco de sangramento gastrointestinal.

Exames de laboratório

O uso de cetoprofeno pode interferir na determinação de albumina urinária, sais biliares, 17-cetosteroides e 17-hidroxycorticosteroides que se baseiam na precipitação ácida ou em reação colorimétrica dos grupos carbonil.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

PROFENID IV deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da luz.

Depois de aberto e reconstituído, PROFENID IV deve ser utilizado imediatamente. A solução deve estar límpida. Se a solução estiver turva, o medicamento não deve ser administrado. Se houver solução remanescente após o uso, descartar.

Prazo de validade: 36 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

Pó (liofilizado) quase branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

PROFENID IV deve ser administrado somente por via intravenosa.

PROFENID IV: 100 mg a 300 mg ao dia.

A duração do tratamento em casos de crises de cólica renal deve ser de no máximo 48 horas.

Dose máxima diária recomendada: 300 mg.

Dissolver o conteúdo do frasco contendo 100 mg em 100 a 150 mL de solução isotônica de glicose ou de cloreto de sódio, imediatamente antes do uso. O produto deve ser administrado por infusão intravenosa lenta, aproximadamente por 20 minutos.

Administrar o PROFENID IV separadamente de outros medicamentos.

Populações especiais

- **Crianças:** a segurança e eficácia do uso de PROFENID IV em crianças ainda não foram estabelecidas.

- **Pacientes com insuficiência renal e idosos:** é aconselhável reduzir a dose inicial e manter estes pacientes com a menor dose eficaz. Um ajuste posológico individual deve ser considerado somente após ter apurado boa tolerância individual (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

- **Pacientes com insuficiência hepática:** estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados e deve-se manter a menor dose eficaz diária (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

Não há estudos dos efeitos de PROFENID IV administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intravenosa.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($\geq 1/10$).

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$).

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$).

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$).

Reação muito rara ($< 1/10.000$).

Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

A lista a seguir de reações adversas está relacionada a eventos apresentados com o uso de cetoprofeno no tratamento de condições agudas ou crônicas:

Distúrbios no sistema sanguíneo e linfático:

-Rara: anemia hemorrágica.

-Desconhecida: agranulocitose, trombocitopenia, aplasia medular, anemia hemolítica, leucopenia.

Distúrbios no sistema imune:

-Desconhecida: reações anafiláticas, incluindo choque.

Distúrbios psiquiátricos:

-Desconhecida: depressão, alucinação, confusão, distúrbios de humor.

Distúrbios no sistema nervoso:

-Incomum: cefaleia, vertigem, sonolência.

-Rara: parestesia.

-Desconhecida: meningite asséptica, convulsões, disgeusia.

Distúrbios visuais:

-Rara: visão embaçada, tal como visão borrada (vide “Advertências e Precauções”).

Distúrbios auditivos e do labirinto:

-Rara: tinido.

Distúrbios cardíacos:

-Desconhecida: exacerbação da insuficiência cardíaca.

Distúrbios vasculares:

-Desconhecida: hipertensão, vasodilatação, vasculite (incluindo vasculite leucocitoclástica).

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:

-Rara: asma.

-Desconhecida: broncoespasmo, principalmente em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao ácido acetilsalicílico e/ou a outros AINEs.

Distúrbios gastrintestinais:

-Comum: dispepsia, náusea, dor abdominal, vômito.

-Incomum: constipação, diarreia, flatulência e gastrite.

-Rara: estomatite, úlcera péptica.

-Desconhecida: exacerbação da colite e doença de Crohn, hemorragia e perfuração gastrintestinais, pancreatite.

Distúrbios hepatobiliares:

-Rara: hepatite, aumento dos níveis das transaminases.

Distúrbios cutâneos e subcutâneos:

-Incomum: erupção cutânea (rash), prurido.

-Desconhecida: reação de fotossensibilidade, alopecia, urticária, angioedema, erupções bolhosas incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantematosa aguda generalizada.

Distúrbios renais e urinários:

-Desconhecida: insuficiência renal aguda, anormalidade nos testes da função renal, nefrite túbulo-intersticial e síndrome nefrótica.

Distúrbios gerais e condições no local da administração:

-Incomum: edema.

Distúrbios do metabolismo e nutrição:

-Desconhecido: hiponatremia.

Investigações:

-Rara: ganho de peso.

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

10. SUPERDOSE**Sintomas**

Casos de superdose foram relatados com doses de até 2,5 g de cetoprofeno. A maioria dos sintomas observados foram benignos e limitados à letargia, sonolência, náusea, vômito e dor epigástrica.

Tratamento

Não existe nenhum antídoto específico para superdose com cetoprofeno. Em caso suspeito de superdose, recomenda-se iniciar um tratamento sintomático adequado e de suporte visando compensar a desidratação, monitorar a excreção urinária e corrigir a acidose, se presente.

Se ocorrer insuficiência renal, hemodiálise pode ser útil para remover o fármaco circulante.

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

DIZERES LEGAIS**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

MS 1.1300.0271

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Famar Health Care Services Madrid, S.A.U.

Avda. Leganés, 62

28923 Alcorcón - Madrid

Espanha

Importado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

® Marca Registrada

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



IB241014

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
18/02/2014	0123437/14-4	10458 - MEDICAMENT O NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	18/02/2014	0123437/14-4	10458 - MEDICAMENT O NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	18/02/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	100 MG PÓ LIOF IV CX 50 FA VD INC (EMB HOSP)
10/02/2015		10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2015		10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2015	8. Quais os males que este medicamento pode me causar? I 9. Reações adversas	VP/VPS	100 MG PÓ LIOF IV CX 50 FA VD INC (EMB HOSP)

**PROFENID®
(cetoprofeno)**

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Comprimido de Desintegração Lenta
200 mg

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA.
Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

PROFENID® retard
cetoprofeno

APRESENTAÇÃO

Comprimidos de desintegração lenta 200 mg: embalagem com 10.

USO ORAL. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém 200 mg de cetoprofeno.

Excipientes: fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, hietelose, estearato de magnésio, dietilftalato, celacefato, dióxido de titânio.

1. INDICAÇÕES

PROFENID possui atividade anti-inflamatória, analgésica e antitérmica e está indicado para o tratamento de:

- Processos reumáticos: artrite reumatoide, espondilite anquilosante, gota, condrocalcinose, reumatismo psoriático, síndrome de Reiter, pseudo-artrite, lupus eritematoso sistêmico, esclerodermia, periarterite nodosa, osteoartrite, periartrite escápulo-umeral, bursites, capsulites, sinovites, tenossinovites, tendinites, epicondilites;
- Lesões ortopédicas: contusões e esmagamentos, fraturas, entorses, luxações;
- Algas diversas: nevralgia cervico-braquial, cervicalgia, lombalgia, dor ciática, pós-operatórios diversos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A avaliação do cetoprofeno na dose de 200 mg, de liberação controlada, foi realizada por Schattenkirchner (1991) em estudo clínico, multicêntrico, prospectivo por um período de 12 meses, com mais de 800 pacientes e uma média de idade de 71,7 anos. Este estudo demonstrou que o uso prolongado do cetoprofeno na apresentação de liberação controlada determinou uma melhora significativa nos índices de avaliação de dor após 12 meses, evidenciando que seu uso prolongado não interferiu na sua eficácia, além de ter demonstrado um bom perfil de segurança.

Estudo multicêntrico, duplo cego, cruzado, realizado por Toft et al (1985) comparou 68 pacientes com osteoartrite de quadril ou joelho que fizeram uso de 50 mg de cetoprofeno a cada 6 horas ou cetoprofeno de 200 mg de liberação controlada uma vez ao dia, durante tratamento de 3 semanas com cada apresentação. Ao final do estudo observou-se eficácia semelhante entre os dois tipos de apresentação.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O cetoprofeno, princípio ativo do PROFENID, é um anti-inflamatório não esteroidal (AINE), derivado do ácido arilcarboxílico, pertencente ao grupo do ácido propiônico dos anti-inflamatórios não esteroidais.

PROFENID possui propriedades anti-inflamatória, antitérmica e apresenta atividade analgésica periférica e central. Inibe a síntese de prostaglandinas e a agregação plaquetária, no entanto, seu mecanismo de ação não está completamente elucidado.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O cetoprofeno é rápida e completamente absorvido pelo trato gastrointestinal. Os níveis plasmáticos máximos são obtidos dentro de 60 a 90 minutos após administração oral. Quando o cetoprofeno é administrado com alimentos, a taxa de absorção diminui, resultando em atraso e redução do pico da concentração (C_{máx}); entretanto, a biodisponibilidade total não é alterada.

Observou-se leve diminuição da biodisponibilidade (13%) do PROFENID Retard quando administrado com alimentos altamente calóricos.

Distribuição

O cetoprofeno encontra-se 99% ligado às proteínas plasmáticas. Difunde-se pelo líquido sinovial, tecidos intra-articulares, capsulares, sinoviais e tendinosos e atravessa a barreira placentária e hematoencefálica. A meia-vida de eliminação plasmática é de aproximadamente 2 horas. O volume de distribuição é de aproximadamente 7 L.

Os níveis de cetoprofeno diminuem com uma meia-vida aparente de 3 a 4 horas após platô (5^a a 12^a horas) com a administração de PROFENID Retard. Não houve acúmulo do fármaco após administração de doses repetidas.

Metabolismo

A biotransformação do cetoprofeno é caracterizada por dois principais processos: por hidroxilação e por conjugação com ácido glicurônico, sendo esta a via principal no homem.

A excreção de cetoprofeno na forma inalterada é muito baixa (menos de 1%). Quase toda a dose administrada é excretada na forma de metabólitos na urina, dos quais 65 a 85% da dose administrada são excretados como metabólito glicuronídeo.

Eliminação

Cinquenta por cento (50%) da dose administrada é excretada na urina dentro de 6 horas após a administração do medicamento. Durante 5 dias após a administração oral, aproximadamente 75 a 90% da dose é excretada principalmente pela urina. A excreção fecal é muito pequena (1 a 8%).

Populações especiais

Pacientes idosos: a absorção do cetoprofeno não é modificada; há aumento da meia-vida (3 horas) e diminuição do clearance plasmático e renal.

Pacientes com insuficiência hepática: não ocorrem alterações significativas do clearance plasmático e da meia-vida de eliminação. No entanto, a fração não ligada às proteínas encontra-se aproximadamente duplicada.

Pacientes com insuficiência renal: há diminuição do clearance plasmático e renal e aumento da meia-vida de eliminação relacionados com a severidade da insuficiência renal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

PROFENID não deve ser utilizado nos seguintes casos:

- Pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade ao cetoprofeno, como crises asmáticas ou outros tipos de reações alérgicas ao cetoprofeno, ao ácido acetilsalicílico ou a outros AINES. Nestes pacientes foram relatados casos de reações anafiláticas severas, raramente fatais (vide “Reações Adversas”).
- Pacientes com úlcera péptica /hemorrágica, ou com histórico.
- Pacientes com histórico de sangramento ou perfuração gastrointestinal, relacionada ao uso de AINES.
- Pacientes com insuficiência severa cardíaca, hepática e/ou renal.
- Mulheres no terceiro trimestre da gravidez.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência cardíaca, hepática e/ou renal severas.

Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.

Categoria de risco de gravidez (3º trimestre gestacional): D – Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Informe imediatamente seu médico ou cirurgião-dentista em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Embora os AINES possam ser requeridos para o alívio das complicações reumáticas que ocorrem devido ao lúpus eritematoso sistêmico (LES), recomenda-se extrema cautela na sua utilização, uma vez que pacientes com LES podem apresentar predisposição à toxicidade por AINES no sistema nervoso central e/ou renal.

As reações adversas podem ser minimizadas através da administração da dose mínima eficaz e pelo menor tempo necessário para controle dos sintomas.

Deve-se ter cautela em pacientes que fazem uso concomitante de cetoprofeno e medicamentos que possam aumentar o risco de sangramento ou úlcera, como corticosteroides orais, anticoagulantes como a varfarina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina ou agentes antiplaquetários como o ácido acetilsalicílico (vide “Interações Medicamentosas”).

Sangramento, úlcera e perfuração gastrointestinais, que podem ser fatais, foram reportados com todos os AINES durante qualquer período do tratamento, com ou sem sintomas ou histórico de eventos gastrointestinais graves.

Reações cutâneas graves, algumas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, foram reportadas muito raramente com o uso de AINES. Existe um risco maior da ocorrência destas reações adversas no início do tratamento, a maioria dos casos ocorrendo no primeiro mês.

Assim como para os demais anti-inflamatórios não esteroidais, na presença de doença infecciosa, deve-se notar que as propriedades anti-inflamatória, analgésica e antitérmica do cetoprofeno podem mascarar os sinais habituais de progressão da infecção, como por exemplo, febre.

Em pacientes com testes de função hepática anormais ou com histórico de doença hepática, os níveis de transaminase devem ser avaliados periodicamente, particularmente durante tratamento de longo prazo. Raros casos de icterícia e hepatite foram reportados com o uso de cetoprofeno.

Se ocorrerem distúrbios visuais, tal como visão embaçada, o tratamento com cetoprofeno deve ser descontinuado.

Gravidez e Lactação

O uso de AINES pode prejudicar a fertilidade feminina e não é recomendado em mulheres que estão tentando engravidar. Em mulheres com dificuldade de engravidar ou que estejam sob investigação de infertilidade, deve ser considerada a descontinuação do tratamento com AINES.

Durante o primeiro e segundo trimestres da gestação: não existe evidência de teratogenicidade ou embriotoxicidade em camundongos e ratos. Em coelhos foram relatados leves efeitos de embriotoxicidade provavelmente relacionados à toxicidade materna.

Como a segurança do cetoprofeno em mulheres grávidas não foi avaliada, seu uso deve ser evitado durante o primeiro e segundo trimestres da gravidez.

Durante o terceiro trimestre da gestação: todos os inibidores da síntese de prostaglandinas, inclusive o cetoprofeno, podem induzir toxicidade cardiopulmonar e renal no feto. No final da gravidez, pode ocorrer aumento do tempo de sangramento da mãe e do feto. Portanto, cetoprofeno é contraindicado durante o último trimestre da gravidez.

Lactação: não existem dados disponíveis sobre a excreção de cetoprofeno no leite humano. O uso de cetoprofeno não é recomendado durante a amamentação.

Categoria de risco na gravidez (1º e 2º trimestre gestacional): C - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Populações especiais

Idosos

É aconselhável reduzir a dose inicial e manter o tratamento na dose mínima eficaz. Um ajuste posológico individual pode ser considerado somente após o desenvolvimento de boa tolerância individual.

A frequência das reações adversas aos AINES é maior em idosos, especialmente sangramento e perfuração gastrintestinais, os quais podem ser fatais.

Crianças

A segurança e eficácia do uso de cetoprofeno comprimidos em crianças não foram estabelecidas.

Outros grupos de risco

Deve-se ter cautela quando PROFENID for administrado em pacientes que têm ou já tiveram úlcera péptica e /ou doença gastrintestinal (colite ulcerativa, doença de Crohn), pois estas condições podem ser exacerbadas.

No início do tratamento, a função renal deve ser cuidadosamente monitorada em pacientes com insuficiência cardíaca, cirrose e nefrose, naqueles que fazem uso de diuréticos, ou em pacientes com insuficiência renal crônica, principalmente se estes pacientes são idosos. Nesses pacientes, a administração do cetoprofeno pode induzir a redução no fluxo sanguíneo renal causada pela inibição da prostaglandina e levar à descompensação renal.

Deve-se ter cautela no uso de cetoprofeno em pacientes com histórico de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca congestiva leve a moderada, uma vez que retenção de líquidos e edema foram relatados após a administração de AINES.

Assim como para os demais AINES, deve-se ter cautela no uso de cetoprofeno em pacientes com hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquêmica estabelecida, doença arterial periférica e/ou

doença cerebrovascular, bem como antes de iniciar um tratamento a longo prazo em pacientes com fatores de risco para doenças cardiovasculares (ex. hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus e em fumantes).

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Os pacientes devem ser advertidos sobre o risco de ocorrência de sonolência, tontura ou convulsão durante o tratamento com cetoprofeno e orientados a não dirigir veículos ou operar máquinas caso estes sintomas ocorram.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações medicamentosas não recomendadas

- Outros anti-inflamatórios não esteroidais (incluindo inibidores seletivos da ciclo-oxigenase 2), e altas dosagens de salicilatos: aumento do risco de ulceração e sangramento gastrintestinais.
- Álcool: risco de efeitos adversos gastrintestinais, incluindo ulceração ou hemorragia; pode aumentar o risco de toxicidade hepática.
- Anticoagulantes (heparina e varfarina) e inibidores da agregação plaquetária (ex. ticlopidina e clopidogrel): aumento do risco de sangramento. Se o tratamento concomitante não puder ser evitado, deve-se realizar cuidadoso monitoramento.
- Lítio: risco de aumento dos níveis plasmáticos de lítio, devido a diminuição da sua excreção renal, podendo atingir níveis tóxicos. Realizar se necessário, um cuidadoso monitoramento dos níveis plasmáticos de lítio e um ajuste posológico do lítio durante e após tratamento com AINES.
- Outros medicamentos fotossensibilizantes: pode causar efeitos fotossensibilizantes adicionais.
- Metotrexato em doses maiores do que 15 mg/semana: aumento do risco de toxicidade hematológica do metotrexato, especialmente quando administrado em altas doses (> 15 mg/semana), possivelmente relacionado ao deslocamento do metotrexato ligado à proteína e à diminuição do seu clearance renal.
- Colchicina: aumenta o risco de ulceração ou hemorragia gastrintestinal. A inibição da agregação plaquetária promovida por AINEs adicionada aos efeitos da colchicina nos mecanismos de coagulação sanguínea pode aumentar o risco de sangramento em outros locais que não seja o trato gastrintestinal.

Associações medicamentosas que requerem precauções

- Corticosteroides: aumento do risco de ulceração ou sangramento gastrintestinal (vide “Advertências e Precauções”).
- Diuréticos: pacientes utilizando diuréticos, particularmente os desidratados, apresentam maior risco de desenvolvimento de insuficiência renal devido a diminuição do fluxo sanguíneo renal causada pela inibição de prostaglandina. Estes pacientes devem ser reidratados antes do início do tratamento concomitante e a função renal deve ser monitorada quando o tratamento for iniciado (vide “Advertências e Precauções”).
- Inibidores da ECA e antagonistas da angiotensina II: em pacientes com comprometimento da função renal (ex. pacientes desidratados ou pacientes idosos), a coadministração de um inibidor da ECA ou de um antagonista da angiotensina II e de um agente que inibe a ciclo-oxigenase pode promover a deterioração da função renal, incluindo a possibilidade de insuficiência renal aguda.
- Metotrexato em doses menores do que 15 mg/semana: durante as primeiras semanas de tratamento em associação, o hemograma completo deve ser monitorado uma vez por semana. Se houver qualquer alteração da função renal ou se o paciente é idoso, o monitoramento deve ser realizado com maior frequência.
- Pentoxifilina: aumento do risco de sangramento. É necessário realizar um monitoramento clínico e do tempo de sangramento com maior frequência.

Associações medicamentosas a serem consideradas

- Agentes anti-hipertensivos (ex: betabloqueadores, inibidores da ECA, diuréticos): risco de redução do efeito anti-hipertensivo, por inibição das prostaglandinas vasodilatadoras pelos AINEs.
- Trombolíticos: aumento do risco de sangramento.

- Probenecida: a administração concomitante com probenecida pode reduzir acentuadamente o clearance plasmático do cetoprofeno.
- Inibidores seletivos da recaptação de serotonina: aumento do risco de sangramento gastrointestinal.

Alimentos

O uso concomitante com alimentos pode retardar a absorção do cetoprofeno, entretanto não foram observadas interações clinicamente significativas.

Exames de laboratório

O uso de cetoprofeno pode interferir na determinação de albumina urinária, sais biliares, 17-cetosteroides e 17-hidroxycorticosteroides que se baseiam na precipitação ácida ou em reação colorimétrica dos grupos carbonil.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

PROFENID Retard deve ser mantido em sua embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Prazo de validade: 18 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

Comprimido de desintegração lenta redondo, biconvexo, de coloração branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos devem ser ingeridos sem mastigar, com quantidade suficiente de líquido (aproximadamente ½ a 1 copo), de preferência, durante ou logo após as refeições.

1 comprimido de 200 mg, pela manhã ou à noite (conforme horário dos sintomas).

Não deve ser ingerido mais do que 1 comprimido por dia.

Populações especiais

- **Crianças:** a segurança e eficácia do uso de cetoprofeno comprimidos em crianças ainda não foram estabelecidas.

- **Pacientes com insuficiência renal e idosos:** é aconselhável reduzir a dose inicial e manter estes pacientes com a menor dose eficaz. Um ajuste posológico individual deve ser considerado somente após ter apurado boa tolerância individual (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

- **Pacientes com insuficiência hepática:** estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados e deve-se manter a menor dose eficaz diária (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

Não há estudos dos efeitos de PROFENID Retard (comprimido de desintegração lenta) administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($\geq 1/10$).

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$).

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$).

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$).

Reação muito rara ($< 1/10.000$).

Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

A lista a seguir de reações adversas está relacionada a eventos apresentados com o uso de cetoprofeno no tratamento de condições agudas ou crônicas:

Distúrbios no sistema sanguíneo e linfático:

- Rara: anemia hemorrágica
- Desconhecida: agranulocitose, trombocitopenia, aplasia medular, anemia hemolítica, leucopenia.

Distúrbios no sistema imune:

- Desconhecida: reações anafiláticas, incluindo choque.

Distúrbios psiquiátricos:

- Desconhecida: depressão, alucinação, confusão, distúrbios de humor.

Distúrbios no sistema nervoso:

- Incomum: cefaleia, vertigem, sonolência.
- Rara: parestesia.
- Desconhecida: meningite asséptica, convulsões, disgeusia.

Distúrbios visuais:

- Rara: visão embaçada, tal como visão borrada (vide “Advertências e Precauções”).

Distúrbios auditivos e do labirinto:

- Rara: tinido.

Distúrbios cardíacos:

- Desconhecida: exacerbação da insuficiência cardíaca.

Distúrbios vasculares:

- Desconhecida: hipertensão, vasodilatação, vasculite (incluindo vasculite leucocitoclástica).

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:

- Rara: asma.
- Desconhecida: broncoespasmo, principalmente em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao ácido acetilsalicílico e/ou a outros AINES.

Distúrbios gastrintestinais:

- Comum: dispepsia, náusea, dor abdominal, vômito.
- Incomum: constipação, diarreia, flatulência e gastrite.
- Rara: estomatite, úlcera péptica.
- Desconhecida: exacerbação da colite e doença de Crohn, hemorragia e perfuração gastrintestinais, pancreatite.

Distúrbios hepatobiliares:

- Rara: hepatite, aumento dos níveis das transaminases.

Distúrbios cutâneos e subcutâneos:

- Incomum: erupção cutânea (rash), prurido.
- Desconhecida: reação de fotossensibilidade, alopecia, urticária, angioedema, erupções bolhosas incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantematosa aguda generalizada.

Distúrbios renais e urinários:

- Desconhecida: insuficiência renal aguda, nefrite túbulo-intersticial, síndrome nefrótica e anormalidade nos testes de função renal.

Distúrbios gerais:

- Incomum: edema.

Distúrbios do metabolismo e nutrição:

- Desconhecida: hiponatremia.

Investigações:

-Rara: ganho de peso.

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

10. SUPERDOSE**Sintomas**

Casos de superdose foram relatados com doses de até 2,5 g de cetoprofeno. A maioria dos sintomas observados foram benignos e limitados à letargia, sonolência, náusea, vômito e dor epigástrica.

Tratamento

Não existe nenhum antídoto específico para superdose com cetoprofeno. Em caso de suspeita de superdose elevada, recomenda-se lavagem gástrica, devendo-se instituir tratamento sintomático e de suporte visando compensar a desidratação, monitorar a excreção urinária e corrigir a acidose, se presente.

Se ocorrer insuficiência renal, hemodiálise pode ser útil para remover o fármaco circulante.

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

DIZERES LEGAIS**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

MS 1.1300.0271

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

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



IB241014

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
14/06/2013	0476664/13-4	10458 - MEDICAMEN TO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/06/2013	0476664/13-4	10458 - MEDICAMEN TO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/06/2013	NA	VP/VPS	200 MG COM DES LENTA CT BL AL PLAS INC X 10
15/04/2014	0289567/14-6	10451 - MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2014	0289567/14-6	10451 - MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	200 MG COM DES LENTA CT BL AL PLAS INC X 10
10/02/2015		10451 - MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2015		10451 - MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2015	8. Quais os males que este medicamen to pode me causar? 9. Reações adversas	VP/VPS	200 MG COM DES LENTA CT BL AL PLAS INC X 10

**PROFENID®
(cetoprofeno)**

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Xarope

1 mg/mL

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA.
Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

PROFENID® Pediátrico

cetoprofeno

APRESENTAÇÃO:

Xarope 1 mg/mL: frasco com 150 mL + seringa graduada.

USO ORAL. USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 MESES.

COMPOSIÇÃO

PROFENID Pediátrico contém 1 mg/mL de cetoprofeno.

Excipientes: propilenoglicol, glicerol, sacarose líquida, citrato de sódio di-hidratado, caramelo, aroma de tutti-frutti, hidróxido de sódio e água purificada.

1. INDICAÇÕES

PROFENID Pediátrico é um medicamento anti-inflamatório, que apresenta propriedades analgésicas e antitérmicas em doses baixas, e propriedades anti-inflamatórias em doses maiores. PROFENID Pediátrico é indicado para o alívio sintomático da febre e/ou dor em crianças a partir de 6 meses de idade.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Barbieri (1987) realizou estudo duplo-cego, randomizado, placebo controlado, com 60 pacientes pediátricos (1 a 10 anos) com amigdalite bacteriana aguda que necessitaram amoxicilina como antibioticoterapia. Todos os parâmetros clínicos considerados, como o aspecto da orofaringe, edema, exsudato e hipertrofia das amígdalas apresentaram melhora significativa do ponto de vista estatístico, havendo superioridade do grupo que recebeu cetoprofeno em relação ao placebo. Todos os pacientes fizeram uso de antibiótico por 7 a 10 dias.

Estudo aberto realizado por Kokki et al (2000) avaliou 611 crianças (1-9 anos) que fizeram uso de cetoprofeno no pós-operatório de adenoidectomia. O estudo avaliou a dor, presença de eventos adversos e sangramento durante a primeira semana de pós-operatório. A dose utilizada chegou a 5mg/kg/dia. O cetoprofeno demonstrou uma boa eficácia analgésica e segurança durante o curto período de utilização. Não houve quadro de sangramento clinicamente significativo e nenhuma criança necessitou de intervenção, reoperação ou mesmo internação por causa de sangramento.

Estudo realizado por Spongsveen et al (1978) avaliou o uso do cetoprofeno na dose de 50 mg 3 vezes ao dia em pacientes com doenças osteoarticulares crônicas. Esses pacientes foram acompanhados por um período mínimo de 3 meses até 12 meses. O cetoprofeno promoveu melhora clínica na maioria dos pacientes, comprovando sua eficácia dentre os pacientes avaliados. O número de eventos adversos ocorreu em 13% dos pacientes, sendo os eventos gastrintestinais, principalmente a dispepsia, o mais frequente. Entretanto não houve nenhum evento considerado sério.

Karvonen et al (2008) realizaram estudo duplo-cego, randomizado, placebo controlado, com grupos paralelos onde foi avaliado o uso de paracetamol e cetoprofeno no controle de dor pós-operatório de 60 pacientes adultos submetidos a prótese total de quadril. O uso de cetoprofeno por via oral, na dose de 300 mg dia, reduziu em 22% o consumo de opióide no 1º dia de pós-operatório.

Estudo realizado por Celebi et al (2009) avaliou 301 crianças entre 1 e 14 anos que receberam cetoprofeno, paracetamol ou ibuprofeno como antitérmico na vigência da febre. O cetoprofeno demonstrou eficácia e segurança similar aos outros antitérmicos avaliados.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O cetoprofeno, princípio ativo do PROFENID Pediátrico, é um anti-inflamatório não esteroide (AINE), derivado do ácido arilcarboxílico, pertencente ao grupo do ácido propiônico dos AINES.

Quando administrado em baixas dosagens, PROFENID Pediátrico possui propriedades analgésica e antipirética. As propriedades anti-inflamatórias aparecem com a administração de altas doses.

O cetoprofeno é rapidamente absorvido. Os níveis plasmáticos máximos são obtidos em 30 minutos após administração oral.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Em bebês e crianças o cetoprofeno é rapidamente absorvido. Os níveis plasmáticos máximos são obtidos dentro de 30 minutos. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 2 horas. Quando os dados de farmacocinética médios são comparados com os obtidos em adultos recebendo PROFENID Pediátrico, a concentração máxima é 28% mais baixa e a meia vida de eliminação é similar.

Distribuição

O cetoprofeno encontra-se 99% ligado às proteínas plasmáticas. Difunde-se pelo líquido sinovial, tecidos intra-articulares, capsulares, sinoviais e tendinosos e atravessa a barreira placentária e hemato-encefálica.

Metabolismo

A biotransformação do cetoprofeno é caracterizada principalmente pela conjugação com o ácido glicurônico.

Eliminação

Quase todo o cetoprofeno administrado é excretado como metabólito na urina.

Populações especiais

Pacientes idosos: a absorção do cetoprofeno não é modificada; há aumento da meia-vida (3 horas) e diminuição do clearance plasmático e renal.

Pacientes com insuficiência hepática: não ocorrem alterações significativas do clearance plasmático e da meia-vida de eliminação. No entanto, a fração não ligada às proteínas plasmáticas encontra-se aproximadamente duplicada.

Pacientes com insuficiência renal: há diminuição do clearance plasmático e renal e aumento da meia-vida de acordo com a severidade da insuficiência renal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

PROFENID Pediátrico é contraindicado nos seguintes casos:

- Pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade ao cetoprofeno, como crises asmáticas ou outros tipos de reações alérgicas ao cetoprofeno, ao ácido acetilsalicílico ou a outros AINES (como diclofenaco, ibuprofeno, indometacina e naproxeno). Nestes pacientes foram relatados casos de reações anafiláticas severas, raramente fatais (vide “Reações Adversas”).
- Pacientes com úlcera péptica/hemorrágica, ou com histórico.
- Pacientes com histórico de sangramento ou perfuração gastrointestinal, relacionada ao uso de AINES.
- Pacientes com insuficiência severa cardíaca, hepática e/ou renal.
- Mulheres no terceiro trimestre da gravidez.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiências cardíaca, hepática e/ou renal severas.

Este medicamento é contraindicado para menores de 6 meses de idade.

Categoria de risco de gravidez (3º trimestre gestacional): D – Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Informe imediatamente seu médico ou cirurgião-dentista em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Embora os AINES possam ser requeridos para o alívio das complicações reumáticas que ocorrem devido ao lúpus eritematoso sistêmico (LES), recomenda-se extrema cautela na sua utilização, uma vez que pacientes com LES podem apresentar predisposição à toxicidade por AINES no sistema nervoso central e/ou renal.

As reações adversas podem ser minimizadas através da administração da dose mínima eficaz e pelo menor tempo necessário para controle dos sintomas.

Deve-se ter cautela em pacientes que fazem uso concomitante de cetoprofeno e medicamentos que possam aumentar o risco de sangramento ou úlcera, como corticosteroides orais, anticoagulantes como a varfarina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina ou agentes antiplaquetários como o ácido acetilsalicílico (vide “Interações Medicamentosas”).

Sangramento, úlcera e perfuração gastrointestinais, que podem ser fatais, foram reportados com todos os AINES durante qualquer período do tratamento, com ou sem sintomas ou histórico de eventos gastrointestinais graves.

Reações cutâneas graves, algumas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, foram reportadas muito raramente com o uso de AINES. Existe um risco maior da ocorrência destas reações adversas no início do tratamento, a maioria dos casos ocorrendo no primeiro mês.

Assim como para os demais AINES, na presença de doença infecciosa, deve-se notar que as propriedades anti-inflamatória, analgésica e antitérmica do cetoprofeno podem mascarar os sinais habituais de progressão da infecção, como por exemplo, febre.

Em pacientes que apresentam testes de função hepática anormais ou com histórico de doença hepática, os níveis de transaminase devem ser avaliados periodicamente, particularmente durante tratamento de longo prazo. Raros casos de icterícia e hepatite foram relatados com o uso de cetoprofeno.

Se ocorrerem distúrbios visuais, tal como visão embaçada, o tratamento com cetoprofeno deve ser descontinuado.

Gravidez e Lactação

O uso de AINES pode prejudicar a fertilidade feminina e não é recomendado em mulheres que estão tentando engravidar. Em mulheres com dificuldade de engravidar ou que estejam sob investigação de infertilidade, deve ser considerada a descontinuação do tratamento com AINES.

Durante o primeiro e segundo trimestres de gestação: não existe evidência de teratogenicidade ou embriotoxicidade em camundongos e ratos. Em coelhos foram relatados leves efeitos de embriotoxicidade provavelmente relacionados à toxicidade materna.

Como a segurança do cetoprofeno em mulheres grávidas não foi avaliada, seu uso deve ser evitado durante o primeiro e segundo trimestres da gravidez.

Durante o terceiro trimestre da gestação: todos os inibidores da síntese de prostaglandinas, inclusive o cetoprofeno, podem induzir toxicidade cardiopulmonar e renal no feto. No final da gravidez, pode ocorrer aumento do tempo de sangramento da mãe e do feto. Portanto, cetoprofeno é contraindicado durante o último trimestre da gravidez.

Categoria de risco na gravidez (1º e 2º trimestres gestacionais): C - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação: não existem dados disponíveis sobre a excreção de cetoprofeno no leite humano. O uso de cetoprofeno não é recomendado durante a amamentação.

Populações especiais

Idosos

É aconselhável reduzir a dose inicial e manter o tratamento na dose mínima eficaz. Um ajuste posológico individual pode ser considerado somente após o desenvolvimento de boa tolerância individual.

A frequência das reações adversas aos AINES é maior em idosos, especialmente sangramento e perfuração gastrintestinais, os quais podem ser fatais.

Crianças

A segurança e eficácia do uso de cetoprofeno em crianças abaixo de 6 meses ainda não foram estabelecidas.

Outros grupos de risco

Deve-se ter cautela quando PROFENID Pediátrico for administrado em pacientes que têm ou já tiveram úlcera péptica e/ou doença gastrintestinal (colite ulcerativa, doença de Crohn), pois estas condições podem ser exacerbadas.

No início do tratamento, a função renal deve ser cuidadosamente monitorada em pacientes com insuficiência cardíaca, cirrose e nefrose, naqueles que fazem uso de diuréticos, ou em pacientes com insuficiência renal crônica. Nesses pacientes, a administração do cetoprofeno pode induzir a redução no fluxo sanguíneo causada pela inibição da prostaglandina e levar à descompensação renal.

Deve-se ter cautela no uso de cetoprofeno em pacientes com histórico de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca congestiva leve a moderada, uma vez que retenção de líquidos e edema foram relatados após a administração de AINES.

Assim como para os demais anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), deve-se ter cautela em pacientes com hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquêmica estabelecida, doença arterial periférica e/ou

doença cerebrovascular, bem como antes de iniciar um tratamento de longo prazo em pacientes com fatores de risco para doenças cardiovasculares (ex. hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus e em fumantes).

Atenção diabéticos: Profenid Pediátrico contém açúcar (895,5 mg/mL de sacarose líquida e 3 mg/mL de caramelo).

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Os pacientes devem ser advertidos sobre o risco de ocorrência de sonolência, tontura ou convulsão durante o tratamento com cetoprofeno e orientados a não dirigir veículos ou operar máquinas caso estes sintomas ocorram.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações medicamentosas não recomendadas

- Outros AINES (incluindo inibidores seletivos da ciclo-oxigenase 2), e altas dosagens de salicilatos: aumento do risco de ulceração e sangramento gastrintestinais.

- Álcool: risco de efeitos adversos gastrintestinais, incluindo ulceração ou hemorragia; pode aumentar o risco de toxicidade hepática.

- Anticoagulantes (heparina e varfarina) e inibidores da agregação plaquetária (ex. ticlopidina e clopidogrel): aumento do risco de sangramento. Se o tratamento concomitante não puder ser evitado, deve-se realizar cuidadoso monitoramento.

- Lítio: risco de aumento dos níveis plasmáticos de lítio, devido a diminuição da sua excreção renal, podendo atingir níveis tóxicos. Realizar se necessário, um cuidadoso monitoramento dos níveis de lítio no plasma e deve ser realizado um ajuste posológico do lítio durante e após tratamento com AINES.

- Outros medicamentos fotossensibilizantes: podem causar efeitos fotossensibilizantes adicionais.

- Metotrexato em doses maiores do que 15 mg/semana: aumento do risco de toxicidade hematológica do metotrexato, especialmente quando administrado em altas doses (> 15 mg/semana), possivelmente relacionado ao deslocamento do metotrexato ligado à proteína e à diminuição do seu clearance renal.

- Colchicina: aumenta o risco de ulceração ou hemorragia gastrintestinal. A inibição da agregação plaquetária promovida por AINES adicionada aos efeitos da colchicina nos mecanismos de coagulação sanguínea pode aumentar o risco de sangramento em outros locais que não seja o trato gastrintestinal.

Associações medicamentosas que requerem precauções

- Corticosteroides: aumento do risco de ulceração ou sangramento gastrintestinal (vide “Advertências e Precauções”).

- Diuréticos: pacientes utilizando diuréticos, particularmente os desidratados, apresentam maior risco de desenvolvimento de insuficiência renal devido a diminuição do fluxo sanguíneo renal causada pela inibição de prostaglandina. Estes pacientes devem ser reidratados antes do início do tratamento concomitante e a função renal deve ser monitorada quando o tratamento for iniciado (vide “Advertências e Precauções”).

- Inibidores da ECA e antagonistas da angiotensina II: em pacientes com comprometimento da função renal (ex. pacientes desidratados ou pacientes idosos), a coadministração de um inibidor da ECA ou de um antagonista da angiotensina II e de um agente que inibe a ciclo-oxigenase pode promover a deterioração da função renal, incluindo a possibilidade de insuficiência renal aguda.

- Metotrexato em doses menores do que 15 mg/semana: durante as primeiras semanas de tratamento em associação, o hemograma completo deve ser monitorado uma vez por semana. Se houver qualquer alteração da função renal ou se o paciente é idoso, o monitoramento deve ser realizado com maior frequência.

- Pentoxifilina: aumento do risco de sangramento. É necessário realizar monitoramento clínico e do tempo de sangramento com maior frequência.

Associações medicamentosas a serem consideradas

- Agentes anti-hipertensivos tais como betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, diuréticos: risco de redução do efeito anti-hipertensivo por inibição das prostaglandinas vasodilatadoras pelos AINES.

- Trombolíticos: aumento do risco de sangramento.

- Probenecida: a administração concomitante com probenecida pode reduzir acentuadamente o clearance plasmático do cetoprofeno.

- Inibidores seletivos da recaptação de serotonina: aumento do risco de sangramento gastrointestinal.

Alimentos

O uso concomitante com alimentos pode retardar a absorção do cetoprofeno, entretanto não foram observadas interações clinicamente significativas.

Exames de laboratório

O uso de cetoprofeno pode interferir na determinação de albumina urinária, sais biliares, 17-cetosteroides e 17-hidroxicorticosteroides que se baseiam na precipitação ácida ou em reação colorimétrica dos grupos carbonil.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

PROFENID Pediátrico deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da luz, mesmo depois de aberto.

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

Líquido límpido de cor amarelo claro a marrom. Sabor tutti-frutti.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

1º passo: Coloque a tampa interna que acompanha a seringa dosadora no frasco de PROFENID Pediátrico.	
2º passo: Encaixe a seringa dosadora no orifício da tampa interna do frasco, vire o frasco de cabeça para baixo e puxe o êmbolo até a marca correspondente ao peso da criança.	
3º passo: Administre o conteúdo da seringa diretamente na boca da criança.	
4º passo: Após a administração, lave a seringa com água e guarde-a na respectiva caixa para que possa ser utilizada novamente.	

Administrar o medicamento por via oral.

Não é necessário agitar o produto.

A seringa foi desenvolvida exclusivamente para a administração de PROFENID Pediátrico e não deve ser utilizada para administração de outros medicamentos.

PROFENID Pediátrico 1 mg/mL: 0,5 mg/kg/dose, administrada 3 a 4 vezes ao dia. Deve-se manter um intervalo de, no mínimo, 4 horas entre as doses. A dose máxima diária não deve exceder 2 mg/kg. O período de tratamento é geralmente de 2 a 5 dias.

A dose unitária é obtida enchendo-se a seringa graduada em quilogramas de acordo com o peso correspondente do bebê ou da criança a receber o tratamento.

Populações especiais

Crianças: a segurança e eficácia do uso de cetoprofeno em crianças abaixo de 6 meses ainda não foram estabelecidas.

Pacientes com insuficiência renal: é aconselhável reduzir a dose inicial e manter estes pacientes com a menor dose eficaz. Um ajuste posológico individual deve ser considerado somente após ter apurado boa tolerância individual (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

Pacientes com insuficiência hepática: estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados e deve-se manter a menor dose eficaz diária (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

Não há estudos dos efeitos de PROFENID Pediátrico administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($\geq 1/10$).

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$).

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$).

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$).

Reação muito rara ($< 1/10.000$).

Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Foram relatadas reações de hipersensibilidade, diarreia e vômitos em estudos clínicos realizados com bebês e crianças.

A lista a seguir de reações adversas está relacionada a eventos apresentados com o uso de cetoprofeno no tratamento de condições agudas ou crônicas:

Distúrbios no sistema sanguíneo e linfático:

-Rara: anemia hemorrágica.

-Desconhecida: agranulocitose, trombocitopenia, aplasia medular, anemia hemolítica, leucopenia.

Distúrbios no sistema imune:

-Desconhecida: reações anafiláticas, incluindo choque.

Distúrbios psiquiátricos:

-Desconhecida: depressão, alucinação, confusão, distúrbios de humor.

Distúrbios no sistema nervoso:

-Incomum: cefaleia, vertigem, sonolência.

-Rara: parestesia.

-Desconhecida: meningite asséptica, convulsões, disgeusia.

Distúrbios visuais:

-Rara: visão embaçada, tal como visão borrada (vide “Advertências e Precauções”).

Distúrbios auditivos e do labirinto:

-Rara: tinido.

Distúrbios cardíacos:

-Desconhecida: exacerbação da insuficiência cardíaca.

Distúrbios vasculares:

-Desconhecida: hipertensão, vasodilatação, vasculite (incluindo vasculite leucocitoclástica).

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:

- Rara: asma.
- Desconhecida: broncoespasmo (principalmente em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao ácido acetilsalicílico e/ou a outros AINES).

Distúrbios gastrintestinais:

- Comum: dispepsia, náusea, dor abdominal, vômito.
- Incomum: constipação, diarreia, flatulência e gastrite.
- Rara: estomatite, úlcera péptica.
- Desconhecida: exacerbação da colite e doença de Crohn, hemorragia e perfuração gastrintestinais, pancreatite.

Distúrbios hepatobiliares:

- Rara: hepatite, aumento dos níveis das transaminases.

Distúrbios cutâneos e subcutâneos:

- Incomum: erupção cutânea (rash), prurido.
- Desconhecida: reação de fotossensibilidade, alopecia, urticária, angioedema, erupções bolhosas incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantematosa aguda generalizada.

Distúrbios renais e urinários:

- Desconhecida: insuficiência renal aguda, nefrite túbulo-intersticial, síndrome nefrótica e anormalidade nos testes de função renal.

Distúrbios gerais:

- Incomum: edema.

Distúrbios do metabolismo e nutrição:

- Desconhecida: hiponatremia.

Investigações:

- Raro: ganho de peso.

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

10. SUPERDOSE**Sintomas**

Em caso de superdose o paciente deve ser encaminhado imediatamente ao hospital. O conteúdo gástrico deve ser rapidamente esvaziado.

Tratamento

Tratamento sintomático deve ser instituído.

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

DIZERES LEGAIS**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

MS 1.1300.0271

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca Registrada



IB 241014

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/03/2013	0230585/13-2	10458 - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/03/2013	023585/13-2	10458 - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/03/2013	NA	VP/VPS	1 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 150 ML + SER DOSAD
25/06/2014	0501649/14-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	0501649/14-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	3. Quando não devo usar este medicamento?/ 4. Contraindicações 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?/ 5. Advertências e Precauções 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?/ 9. Reações adversas 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?/ 10.	VP/VPS	1 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 150 ML + SER DOSAD

							Superdose		
							DIZERES LEGAIS		
10/02/2015		10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2015		10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2015	8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. Reações adversas	VP/VPS	1 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 150 ML + SER DOSAD

**PROFENID®
(cetoprofeno)**

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Gel

25 mg / g

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA.

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

PROFENID® Gel
cetoprofeno

APRESENTAÇÃO

Gel 25 mg/g: embalagem com 1 bisnaga com 30 g.

USO TÓPICO. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Cada grama de PROFENID Gel contém 25 mg de cetoprofeno.

Excipientes: carbômer, trolamina, essência de lavanda, álcool etílico 96° GL e água purificada.

1. INDICAÇÕES

PROFENID Gel é um medicamento indicado para o tratamento da dor muscular e/ou articular como lombalgia, torcicolo, contusões, entorses, tendinites, distensões/ distensões musculares, lesões leves oriundas da prática esportiva.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de cetoprofeno está demonstrada nos seguintes estudos: “Matucci-Cerinic M, Casini A. Ketoprofen vs etofenamate in a controlled double-blind study: evidence of topical effectiveness in soft tissue rheumatic pain. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1988;8(3):157-60” – a eficácia foi comprovada em um estudo controlado duplo cego, por 7 dias, com 36 pacientes com tendinite e/ou bursite onde o cetoprofeno foi capaz de reduzir os sintomas inflamatórios das regiões afetadas; “Airaksinen O, Venäläinen J, Pietiläinen T. Ketoprofen 2.5% gel versus placebo gel in the treatment of acute soft tissue injuries. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1993 Nov;31(11):561-3” – a eficácia foi comprovada em um estudo paralelo, duplo cego, placebo controlado, por 7 dias, em 56 pacientes com lesão aguda de partes moles. O cetoprofeno gel 2,5% demonstrou ser superior ao placebo no tratamento dos pacientes; “Patel RK, Leswell PF. Comparison of ketoprofen, piroxicam, and diclofenac gels in the treatment of acute soft-tissue injury in general practice. *General Practice Study Group. Clin Ther.* 1996 May-Jun;18(3):497-507” – a eficácia foi comprovada em um estudo aberto, comparativo, multicêntrico, com 1575 pacientes. O cetoprofeno gel 2,5% demonstrou ser superior aos outros AINEs avaliados no tratamento da lesão de partes moles; “Waikakul S, Penkitti P, Soparat K, et al. Topical analgesics for knee arthrosis: a parallel study of ketoprofen gel and diclofenac emulgel. *J Med Assoc Thai.* 1997 Sep;80(9):593-7” – a eficácia foi demonstrada em um estudo comparativo, paralelo, randomizado entre 85 pacientes com osteoartrite de joelho. O grupo que recebeu cetoprofeno gel demonstrou melhora importante nos resultados avaliados.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O cetoprofeno, princípio ativo do PROFENID Gel, é um derivado do ácido fenil-propiónico de natureza não esteroideal com propriedades analgésica e anti-inflamatória.

O exato mecanismo de ação do efeito anti-inflamatório não é conhecido. O cetoprofeno inibe a síntese das prostaglandinas e a agregação plaquetária.

Propriedades farmacocinéticas

Os níveis plasmáticos e teciduais de cetoprofeno foram quantificados em 24 pacientes submetidos à cirurgia de joelho. Após administrações transdérmicas repetidas de PROFENID Gel, os níveis plasmáticos foram aproximadamente 60 vezes menores (9 - 39 ng/g) em relação àqueles obtidos após administração oral de dose única de cetoprofeno (490 - 3.300 ng/g). Os níveis teciduais na área efetiva estavam dentro do mesmo intervalo de concentração, tanto para o gel como para o tratamento oral, embora o gel tenha apresentado uma variabilidade interindividual consideravelmente maior.

A biodisponibilidade do cetoprofeno após administração tópica foi estimada ser aproximadamente 5% do nível obtido após a administração de uma dose por via oral, com base em dados de excreção urinária.

A ligação do cetoprofeno às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 99%. O cetoprofeno é excretado pelos rins principalmente como conjugado glicuronídeo.

Devido à sua formulação, PROFENID Gel é transparente, não oleoso, que se espalha com facilidade na pele, permitindo uma rápida absorção do cetoprofeno.

4. CONTRAINDICAÇÕES

PROFENID Gel não deve ser usado em pacientes com:

- reações de hipersensibilidade conhecida, tais como sintomas de asma, rinite alérgica ou urticária ao cetoprofeno, fenofibrato, ácido tiaprofênico, ácido acetilsalicílico ou outros AINES.
- histórico de hipersensibilidade a qualquer componente da formulação;
- histórico de reações de fotossensibilidade;
- histórico de reações cutâneas ao cetoprofeno, ácido tiaprofênico, fenofibrato, bloqueadores UV e perfumes.

PROFENID Gel não deve ser utilizado sobre alterações cutâneas patológicas, como eczema ou acne; ou em pele infeccionada ou feridas expostas.

O paciente não deve usar PROFENID Gel se não puder evitar a exposição solar, mesmo em dias nublados, nem a exposição à luz UV artificial durante o tratamento e por 2 semanas após o seu término (vide “Advertências e Precauções”).

Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.

Categoria de risco de gravidez (3º trimestre gestacional): 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

PROFENID Gel não pode ser utilizado em curativos oclusivos.

PROFENID Gel não deve entrar em contato com as membranas mucosas dos olhos.

Proteger a região tratada, mantendo-a coberta por roupas sempre que estiver ao ar livre, mesmo que não haja exposição direta ao sol. Isto deve ser feito durante o período de tratamento e duas semanas após o seu término, a fim de evitar reações de fotossensibilidade.

Gravidez e Lactação

Na ausência de experiência clínica com a forma farmacêutica gel e tomando-se como referência as formas sistêmicas:

Durante o primeiro e segundo trimestres da gravidez: uma vez que a segurança do cetoprofeno em mulheres grávidas não foi avaliada, seu uso deve ser evitado.

Durante o terceiro trimestre da gravidez: todo inibidor da síntese de prostaglandinas, inclusive o cetoprofeno, pode induzir toxicidade cardiopulmonar e renal no feto. No final da gravidez pode ocorrer aumento do tempo de sangramento da mãe e do feto. Portanto, cetoprofeno é contraindicado durante o último trimestre da gravidez.

Categoria de risco na gravidez (1º e 2º trimestre gestacional): categoria B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou cirurgião-dentista.

Lactação: Não existem dados disponíveis sobre a excreção de cetoprofeno no leite materno. O uso de cetoprofeno não é recomendado durante a amamentação.

Populações especiais

Idosos: a absorção do cetoprofeno não é modificada; há aumento da meia-vida (3 horas) e diminuição do clearance plasmático e renal.

Crianças: a segurança e eficácia de PROFENID Gel em crianças ainda não foram estabelecidas.

Outros grupos de risco: PROFENID Gel deve ser utilizado com cautela em pacientes com comprometimentos cardíaco, hepático ou renal. Foram relatados casos isolados de reações adversas sistêmicas, principalmente renais.

Sensibilidade cruzada

Devido às reações cruzadas, PROFENID Gel não deve ser utilizado por pacientes que apresentaram reações de hipersensibilidade tais como: crises de asma, rinite alérgica ou urticária a outras formulações de cetoprofeno ou a outros AINES ou ao ácido acetilsalicílico.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não se sabe se o uso de cetoprofeno gel pode afetar a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Considerando que as concentrações plasmáticas são baixas após aplicação tópica do cetoprofeno, é improvável que ocorra interação de PROFENID Gel com outros medicamentos.

O tratamento deve ser descontinuado imediatamente mediante desenvolvimento de reações na pele, incluindo reações cutâneas após coaplicação com produtos contendo octocrileno (tais como alguns filtros solares, produtos cosméticos e de higiene).

Interferência em exames de laboratório

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de cetoprofeno em exames laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

PROFENID Gel deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da luz, mesmo depois de aberto.

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

Gel homogêneo incolor e transparente. Odor característico de lavanda.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

PROFENID Gel deve ser aplicado sobre o local dolorido ou inflamado, 2 a 3 vezes ao dia, massageando levemente por alguns minutos. A quantidade de gel deve ser ajustada para que possa cobrir a área afetada.

A dose diária total não deve exceder 15 g por dia (7,5 gramas correspondem a aproximadamente 14 cm de gel).

A duração do tratamento não deve exceder uma semana.

A bisnaga deve ser fechada após o uso.

A lavagem prolongada e cuidadosa das mãos deve ser realizada após cada uso de PROFENID Gel.

Não há estudos dos efeitos de PROFENID Gel administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via tópica.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($\geq 1/10$).

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$).

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$).

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$).

Reação muito rara ($< 1/10.000$).

Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

Distúrbios do Sistema Imune:

Desconhecida: choque anafilático, angioedema, reações de hipersensibilidade

Distúrbios Gastrointestinais:

Embora os níveis plasmáticos após administração de cetoprofeno gel sejam bem mais baixos do que aqueles observados após administração oral, efeitos colaterais gastrointestinais sistêmicos (tais como náusea, dor abdominal, vômito e flatulência) são possíveis em raras circunstâncias, dependendo da quantidade de gel aplicada, e da aplicação de gel em uma ampla área da pele.

Incomum: náusea.

Desconhecida: dor abdominal, vômito e flatulência.

Distúrbios de Pele e Tecidos Subcutâneos:

Comum a rara : eritema, prurido e eczema.

Rara: reações de fotossensibilidade, dermatite bolhosa e urticária.

Foram relatadas reações cutâneas localizadas que podem ultrapassar o local de aplicação.

Desconhecida: sensação de queimação.

Distúrbios Renais e Urinários:

Muito rara: casos de agravamento de insuficiência renal.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas

A ocorrência de superdose por via de administração tópica é improvável. Em caso de ingestão acidental, o gel pode causar reações adversas sistêmicas, dependendo da quantidade ingerida.

Tratamento

Se ocorrerem reações adversas sistêmicas, o tratamento deve ser sintomático e de suporte de acordo com o tratamento para superdose com agentes orais de anti-inflamatórios.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS 1.1300.0271

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP nº 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

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



IB061112A

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 25/06/2014.

Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/03/2013	0230585/13-2	10458 - MEDICAMENT O NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/03/2013	0170968/13- 2	1470 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	06/03/2013	8. Quais os males que este medicamento pode me causar? I 9. Reações adversas	VP/VPS	25 MG/G GEL DERM CT BG AL X 30 G
25/06/2014	0501649/14-5	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	0501649/14- 5	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	3. Quando não devo usar este medicamento?/ 4. Contraindicações 4. O que devo saber antes de usa r este medicamento?/ 5. Advertências e Precauções 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? I 9. Reações adversas 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? I 10. Superdose DIZERES LEGAIS	VP/VPS	25 MG/G GEL DERM CT BG AL X 30 G

PROFENID®
(cetoprofeno)

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Solução Oral
20 mg/mL

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA.
Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

PROFENID®
cetoprofeno

APRESENTAÇÃO

Solução oral 20 mg/mL: frasco com 20 mL.

USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO.

COMPOSIÇÃO

Cada mL de PROFENID Gotas contém 20 mg de cetoprofeno.

Excipientes: polissorbato 80, arginina, metilparabeno, aroma de morango, ácido cítrico anidro, sacarina sódica di-hidratada, ciclamato de sódio, propilenoglicol, hidróxido de sódio e água purificada.

Cada 1 mL de PROFENID Gotas equivale a 20 gotas e 1 gota equivale a 1 mg de cetoprofeno.

1. INDICAÇÕES

PROFENID Gotas possui atividade anti-inflamatória, analgésica e antitérmica e está indicado para o tratamento de:

- Processos reumáticos: artrite reumatoide, espondilite anquilosante, gota, condrocalcinose, reumatismo psoriático, síndrome de Reiter, pseudoartrite, lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia, periartrite nodosa, osteoartrite, periartrite escápulo-umeral, bursites, capsulites, sinovites, tenossinovites, tendinites, epicondilites;
- Lesões ortopédicas: contusões e esmagamentos, fraturas, entorses, luxações;
- Algias diversas: nevralgia cérvico-braquial, cervicalgia, lombalgia, dor ciática, pós-operatórios diversos;
- Processos otorrinolaringológicos: sinusites, otites, faringites, laringites, amigdalites;
- Processos ginecológicos: anexites, parametrites, endometrites, dismenorrea;
- Processos urológicos: cólica nefrética, infecção urinária, prostatites;
- Processos odontológicos: periodontites, pulpites, abscessos, extrações dentárias.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo clínico, aberto, realizado por Addy (1985), avaliou o uso de cetoprofeno na dose de 50mg 3 vezes ao dia durante o período menstrual, por 3 meses, em 42 mulheres com dismenorrea. Ao final do estudo 95% das mulheres retornaram às suas atividades normais e apresentaram uma boa tolerabilidade ao tratamento (ADDY, 1985).

Barbieri (1987) realizou estudo duplo-cego, randomizado, placebo controlado, com 60 pacientes pediátricos (1 a 10 anos) com amigdalite bacteriana aguda que necessitaram amoxicilina como antibioticoterapia. Todos os parâmetros clínicos considerados, como o aspecto da orofaringe, edema, exsudato e hipertrofia das amígdalas apresentaram melhora significativa do ponto de vista estatístico, havendo superioridade do grupo que recebeu cetoprofeno em relação ao placebo. Todos os pacientes fizeram uso de antibiótico por 7 a 10 dias (BARBIERI, 1987).

Estudo aberto realizado por Kokki et al (2000) avaliou 611 crianças (1-9anos) que fizeram uso de cetoprofeno no pós operatório de adenoidectomia. O estudo avaliou a dor, presença de eventos adversos e sangramento durante a primeira semana de pós-operatório. A dose utilizada chegou a 5mg/kg/dia. O cetoprofeno demonstrou uma boa eficácia analgésica e segurança durante o curto período de utilização. Não houve quadro de sangramento clinicamente significativo e nenhuma criança necessitou de intervenção, reoperação ou mesmo internação por causa de sangramento (KOKKI, 2000).

Estudo realizado por Spongsveen et al (1978) avaliou o uso do cetoprofeno na dose de 50mg 3 vezes ao dia em pacientes com doenças osteoarticulares crônicas. Esses pacientes foram acompanhados por um período mínimo de 3 meses até 12 meses. O cetoprofeno promoveu melhora clínica na maioria dos pacientes, comprovando sua eficácia dentre os pacientes avaliados. O número de eventos adversos ocorreu em 13% dos pacientes, sendo os eventos gastrintestinais, principalmente a dispepsia, o mais frequente. Entretanto não houve nenhum evento considerado sério (SPONGSVEEN, 1978).

Karvonen et al (2008) realizaram estudo duplo-cego, randomizado, placebo controlado, com grupos paralelos onde foi avaliado o uso de paracetamol e cetoprofeno no controle de dor pós operatório de 60 pacientes adultos submetidos a prótese total de quadril. O uso do cetoprofeno por via oral, na dose de 300mg dia, reduziu em 22% o consumo de opioide no 1º. dia de pós-operatório (KARVONEN, 2008).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O cetoprofeno, princípio ativo do PROFENID Gotas, é um anti-inflamatório não esteroide (AINE), derivado do ácido arilcarboxílico, pertencente ao grupo do ácido propiônico dos AINEs.

PROFENID Gotas possui propriedades anti-inflamatória, antitérmica e apresenta atividade analgésica periférica e central. Inibe a síntese de prostaglandinas e a agregação plaquetária, no entanto, seu mecanismo de ação não está completamente elucidado.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O cetoprofeno é rápida e completamente absorvido pelo trato gastrointestinal. Os níveis plasmáticos máximos são obtidos dentro de 60 a 90 minutos após administração oral. Quando o cetoprofeno é administrado com alimentos, a taxa de absorção diminui, resultando em atraso e redução da concentração plasmática (C_{máx}), entretanto, a biodisponibilidade total não é alterada.

Distribuição

O cetoprofeno encontra-se 99% ligado às proteínas plasmáticas. Difunde-se pelo líquido sinovial, tecidos intra-articulares, capsulares, sinoviais e tendinosos e atravessa a barreira placentária e hemato-encefálica. A meia-vida de eliminação plasmática é de aproximadamente 2 horas.

Metabolismo

A biotransformação do cetoprofeno é caracterizada por dois processos principais: por hidroxilação e por conjugação com ácido glicurônico, sendo a última a principal via no homem..

A excreção de cetoprofeno na forma inalterada é muito baixa (menos de 1%). Quase toda a dose administrada é excretada na forma de metabólitos na urina, dos quais 65 a 85% da dose administrada são excretados como metabólito glicuronídeo.

Eliminação

Cinquenta por cento (50%) da dose administrada é excretada na urina dentro de 6 horas após a administração do medicamento. Durante 5 dias após a administração oral, aproximadamente 75 a 90% da dose é excretada principalmente pela urina. A excreção fecal é muito pequena (1 a 8%).

Populações especiais

Pacientes idosos: a absorção do cetoprofeno não é modificada; há aumento da meia-vida (3 horas) e diminuição do clearance plasmático e renal.

Pacientes com insuficiência hepática: não ocorrem alterações significativas do clearance plasmático e da meia-vida de eliminação. No entanto, a fração não ligada às proteínas encontra-se aproximadamente duplicada.

Pacientes com insuficiência renal: há diminuição do clearance plasmático e renal e aumento da meia-vida de eliminação de acordo com a severidade da insuficiência renal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

PROFENID Gotas é contraindicado nos seguintes casos:

- Pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade ao cetoprofeno, como crises asmáticas ou outros tipos de reações alérgicas ao cetoprofeno, ao ácido acetilsalicílico ou a outros AINES. Nestes pacientes foram relatados casos de reações anafiláticas severas, raramente fatais (vide “Reações Adversas”).
- Pacientes com úlcera péptica/hemorragia, ou com histórico.
- Pacientes com histórico de sangramento ou perfuração gastrointestinal, relacionada ao uso de AINES.
- Pacientes com insuficiência severa cardíaca, hepática ou renal.
- Mulheres no terceiro trimestre da gravidez.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência cardíaca, hepática ou renal severas.

Este medicamento é contraindicado para menores de 1 ano.

Categoria de risco de gravidez (3º trimestre gestacional): D – Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Informe imediatamente seu médico ou cirurgião-dentista em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Embora os AINES possam ser requeridos para o alívio das complicações reumáticas que ocorrem devido ao lúpus eritematoso sistêmico (LES), recomenda-se extrema cautela na sua utilização, uma vez que pacientes com LES podem apresentar predisposição à toxicidade por AINES no sistema nervoso central e/ou renal.

As reações adversas podem ser minimizadas através da administração da dose mínima eficaz e pelo menor tempo necessário para controle dos sintomas.

Deve-se ter cautela em pacientes que fazem uso concomitante de cetoprofeno e medicamentos que possam aumentar o risco de sangramento ou úlcera, como corticosteroides orais, anticoagulantes como a varfarina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina ou agentes antiplaquetários como o ácido acetilsalicílico (vide “Interações Medicamentosas”).

Sangramento, úlcera e perfuração gastrintestinais, que podem ser fatais, foram reportados com todos os AINES durante qualquer período do tratamento, com ou sem sintomas ou histórico de eventos gastrintestinais graves.

Reações cutâneas graves, algumas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, foram reportadas muito raramente com o uso de AINES. Existe um risco maior da ocorrência destas reações adversas no início do tratamento, a maioria dos casos ocorrendo no primeiro mês.

Assim como para os demais AINES, na presença de doença infecciosa, deve-se notar que as propriedades anti-inflamatória, analgésica e antitérmica do cetoprofeno podem mascarar os sinais habituais de progressão da infecção, como por exemplo, febre.

Em pacientes que apresentam testes de função hepática anormais ou com histórico de doença hepática, os níveis de transaminase devem ser avaliados periodicamente, particularmente durante tratamento a longo prazo. Raros casos de icterícia e hepatite foram reportados com o uso de cetoprofeno.

Se ocorrerem distúrbios visuais, tal como visão embaçada, o tratamento com cetoprofeno deve ser descontinuado.

Gravidez e Lactação

O uso de AINES pode prejudicar a fertilidade feminina e não é recomendado em mulheres que estão tentando engravidar. Em mulheres com dificuldade de engravidar ou que estejam sob investigação de infertilidade, deve ser considerada a descontinuação do tratamento com AINES.

Durante o primeiro e segundo trimestres da gestação: não existe evidência de teratogenicidade ou embriotoxicidade em camundongos e ratos. Em coelhos foram relatados leves efeitos de embriotoxicidade provavelmente relacionados à toxicidade materna.

Como a segurança do cetoprofeno em mulheres grávidas não foi avaliada, seu uso deve ser evitado durante o primeiro e segundo trimestres da gravidez.

Durante o terceiro trimestre da gestação: todos os inibidores da síntese de prostaglandinas, inclusive o cetoprofeno, podem induzir toxicidade cardiopulmonar e renal no feto. No final da gravidez, pode ocorrer aumento do tempo de sangramento da mãe e do feto. Portanto, cetoprofeno é contraindicado durante o último trimestre da gravidez.

Categoria de risco na gravidez (1º e 2º trimestres gestacionais): C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Lactação: não existem dados disponíveis sobre a excreção de cetoprofeno no leite humano. O uso de cetoprofeno não é recomendado durante a amamentação.

Populações especiais

Idosos

É aconselhável reduzir a dose inicial e manter o tratamento na dose mínima eficaz. Um ajuste posológico individual pode ser considerado somente após o desenvolvimento de boa tolerância individual. A frequência das reações adversas aos AINES é maior em idosos, especialmente sangramento e perfuração gastrintestinais, os quais podem ser fatais.

Crianças

A segurança e eficácia do uso de PROFENID Gotas em crianças abaixo de 1 ano ainda não foram estabelecidas.

Outros grupos de risco:

Deve-se ter cautela quando PROFENID Gotas for administrado em pacientes que têm ou já tiveram de úlcera péptica e/ou doença gastrointestinal (colite ulcerativa, doença de Crohn), pois estas condições podem ser exacerbadas.

No início do tratamento, a função renal deve ser cuidadosamente monitorada em pacientes com insuficiência cardíaca, cirrose e nefrose, naqueles que fazem uso de diuréticos ou em pacientes com insuficiência renal crônica, principalmente se estes pacientes são idosos. Nesses pacientes, a administração do cetoprofeno pode induzir a redução no fluxo sanguíneo renal causada pela inibição da prostaglandina e levar à descompensação renal.

Deve-se ter cautela no uso de cetoprofeno em pacientes com histórico de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca congestiva leve a moderada, uma vez que retenção de líquidos e edema foram relatados após a administração de AINES.

Assim como para os demais anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), deve-se ter cautela no uso de cetoprofeno em pacientes com hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquêmica estabelecida, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular, bem como antes de iniciar um tratamento de longo prazo em pacientes com fatores de risco para doenças cardiovasculares (ex. hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus e em fumantes).

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Os pacientes devem ser advertidos sobre o risco de ocorrência de sonolência, tontura ou convulsão durante o tratamento com cetoprofeno e orientados a não dirigir veículos ou operar máquinas caso estes sintomas ocorram.

Este medicamento não deve ser administrado diretamente na boca. Ele deve ser sempre diluído em um pouco de água.



6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações medicamentosas não recomendadas

- Outros AINEs (incluindo inibidores seletivos da ciclo-oxigenase 2) e altas dosagens de salicilatos: aumento do risco de ulceração e sangramento gastrointestinais.

- Álcool: risco de efeitos adversos gastrointestinais, incluindo ulceração ou hemorragia; pode aumentar o risco de toxicidade hepática.

- Anticoagulantes (heparina e varfarina) e inibidores da agregação plaquetária (ex. ticlopidina e clopidogrel): aumento do risco de sangramento. Se o tratamento concomitante não puder ser evitado, deve-se realizar cuidadoso monitoramento.

- Lítio: risco de aumento dos níveis plasmáticos de lítio, devido a diminuição da sua excreção renal, podendo atingir níveis tóxicos. Realizar se necessário, um cuidadoso monitoramento dos níveis plasmáticos de lítio e um ajuste posológico do lítio durante e após tratamento com AINES.

- Outros medicamentos fotossensibilizantes: podem causar efeitos fotossensibilizantes adicionais.

- Metotrexato em doses maiores do que 15 mg/semana: aumento do risco de toxicidade hematológica do metotrexato, especialmente quando administrado em altas doses (> 15 mg/semana), possivelmente relacionado ao deslocamento do metotrexato ligado à proteína e à diminuição do seu clearance renal.

- Colchicina: aumenta o risco de ulceração ou hemorragia gastrointestinal. A inibição da agregação plaquetária promovida por AINEs adicionada aos efeitos da colchicina nos mecanismos de coagulação sanguínea pode aumentar o risco de sangramento em outros locais que não seja o trato gastrointestinal.

Associações medicamentosas que requerem precauções

- Corticosteroides (ex. prednisona, prednisolona, dexametasona): aumento do risco de ulceração ou sangramento gastrointestinal (vide “Advertências e Precauções”).

- Diuréticos (ex. furosemida, hidroclorotiazida, clortalidona): pacientes utilizando diuréticos, particularmente os desidratados, apresentam maior risco de desenvolvimento de insuficiência renal devido a diminuição do fluxo sanguíneo renal causada pela inibição de prostaglandina. Estes pacientes devem ser reidratados antes do início do tratamento concomitante e a função renal deve ser monitorada quando o tratamento for iniciado (vide “Advertências e Precauções”).
- Inibidores da ECA -(ex. captopril, enalapril, lisinopril) e antagonistas da angiotensina II (ex. irbesartana, losartana, valsartana): em pacientes com comprometimento da função renal (ex. pacientes desidratados ou pacientes idosos), a coadministração de um inibidor da ECA ou de um antagonista da angiotensina II e de um agente que inibe a ciclo-oxigenase pode promover a deterioração da função renal, incluindo a possibilidade de insuficiência renal aguda.
- Metotrexato em doses menores do que 15 mg/semana: durante as primeiras semanas de tratamento em associação, o hemograma completo deve ser monitorado uma vez por semana. Se houver qualquer alteração da função renal ou se o paciente é idoso, o monitoramento deve ser realizado com maior frequência.
- Pentoxifilina: aumento do risco de sangramento. É necessário realizar monitoramento clínico e do tempo de sangramento com maior frequência.

Associações medicamentosas a serem consideradas

- Agentes anti-hipertensivos tais como betabloqueadores (ex. propranolol, atenolol, metoprolol), inibidores da enzima conversora de angiotensina, diuréticos: risco de redução do efeito anti-hipertensivo por inibição das prostaglandinas vasodilatadoras pelos AINEs.
- Trombolíticos: aumento do risco de sangramento.
- Probenecida: a administração concomitante com probenecida pode reduzir acentuadamente o clearance plasmático do cetoprofeno.
- Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ex. fluoxetina, paroxetina, sertralina): aumento do risco de sangramento gastrointestinal.

Alimentos

O uso concomitante com alimentos pode retardar a absorção do cetoprofeno, entretanto não foram observadas interações clinicamente significativas.

Exames de laboratório

O uso de cetoprofeno pode interferir na determinação de albumina urinária, sais biliares, 17-cetosteroides e 17-hidroxycorticosteroides que se baseiam na precipitação ácida ou em reação colorimétrica dos grupos carbonil.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

PROFENID Gotas deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da luz.

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: Líquido límpido e incolor, sabor morango.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

As gotas deverão ser dissolvidas em quantidade suficiente de água filtrada e tomadas por via oral.

Passo 1: Coloque o frasco na posição vertical com a tampa para o lado de cima, gire-a até romper o lacre.

	Frasco
Passo 2: Vire o frasco com o conta-gotas para o lado de baixo e bata levemente com o dedo no fundo do frasco para iniciar o gotejamento (1 gota = 1 mg de cetoprofeno / 20 gotas = 1 mL).	
Passo 3: Profenid Gotas deve ser sempre administrado diluído em um pouco de água.	

Uso em crianças:

Acima de 1 ano: 1 gota por kg de peso, a cada 6 ou 8 horas.

7 a 11 anos: 25 gotas, a cada 6 ou 8 horas.

Uso adulto:

50 gotas a cada 6 ou 8 horas.

Dose máxima diária recomendada: 300 mg (300 gotas).

Posologia em casos especiais:

- **Crianças:** a segurança e eficácia do uso de PROFENID Gotas em crianças abaixo de 1 ano ainda não foram estabelecidas.

- **Pacientes com insuficiência renal e idosos:** é aconselhável reduzir a dose inicial e manter estes pacientes na dose mínima eficaz. Um ajuste posológico individual deve ser considerado somente após ter apurado boa tolerância individual (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

- **Pacientes com insuficiência hepática:** estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados e deve-se manter a menor dose eficaz diária (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

Não há estudos dos efeitos de PROFENID Gotas administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($\geq 1/10$).

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$).

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$).

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$).

Reação muito rara ($< 1/10.000$).

Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Foram relatadas reações de hipersensibilidade, diarreia e vômitos em estudos clínicos realizados com bebês e crianças.

A lista a seguir de reações adversas está relacionada a eventos apresentados com o uso de cetoprofeno no tratamento de condições agudas ou crônicas:

Distúrbios no sistema sanguíneo e linfático:

-Rara: anemia hemorrágica.

-Desconhecida: agranulocitose, trombocitopenia, aplasia medular, anemia hemolítica, leucopenia.

Distúrbios no sistema imune:

-Desconhecida: reações anafiláticas,incluindo choque.

Distúrbios psiquiátricos:

-Desconhecida: depressão, alucinação, confusão, distúrbios de humor.

Distúrbios no sistema nervoso:

-Incomum: cefaleia, vertigem, sonolência.

-Rara: parestesia.

-Desconhecida: meningite asséptica, convulsões, disgeusia.

Distúrbios visuais:

-Rara: visão embaçada, tal como visão borrada (vide “Advertências e Precauções”).

Distúrbios auditivos e do labirinto:

-Rara: tinido.

Distúrbios cardíacos:

-Desconhecida: exacerbação da insuficiência cardíaca

Distúrbios vasculares:

-Desconhecida: hipertensão, vasodilatação, vasculite (incluindo vasculite leucocitoclástica).

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:

-Rara: asma.

-Desconhecida: broncoespasmo, principalmente em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao ácido acetilsalicílico e/ou a outros AINEs).

Distúrbios gastrintestinais:

-Comum: dispepsia, náusea, dor abdominal, vômito.

-Incomum: constipação, diarreia, flatulência e gastrite.

-Rara: estomatite, úlcera péptica.

-Desconhecida: exacerbação da colite e doença de Crohn, hemorragia e perfuração gastrintestinais, pancreatite.

Distúrbios hepatobiliares:

-Rara: hepatite, aumento dos níveis das transaminases.

Distúrbios cutâneos e subcutâneos:

-Incomum: erupção cutânea (rash), prurido.

-Desconhecida: reação de fotossensibilidade, alopecia, urticária, angioedema, erupções bolhosas incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantematosa aguda generalizada.

Distúrbios renais e urinários:

-Desconhecida: insuficiência renal aguda, , nefrite túbulo-intersticial, síndrome nefrótica e anormalidade nos testes da função renal.

Distúrbios gerais:

-Incomum: edema.

Distúrbios do metabolismo e nutrição:

-Desconhecida: hiponatremia.

Investigações:

-Rara: ganho de peso.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas

Casos de superdose foram relatados com doses de até 2,5 g de cetoprofeno. A maioria dos sintomas observados foram benignos e limitados à letargia, sonolência, náusea, vômito e dor epigástrica.

Tratamento

Não existe nenhum antídoto específico para superdose com cetoprofeno. Em caso suspeito de superdose, recomenda-se lavagem gástrica, devendo-se instituir tratamento sintomático e de suporte visando compensar a desidratação, monitorar a excreção urinária e corrigir a acidose, se presente.

Se ocorrer insuficiência renal, hemodiálise pode ser útil para remover o fármaco circulante.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS 1.1300.0271

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

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



IB241014

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/03/2013	0230585/13-2	10458 - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/03/2013	023585/13-2	10458 - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/03/2013	NA	VP/VPS	20 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 20 ML
25/06/2014	0501649/14-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	0501649/14-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	3. Quando não devo usar este medicamento?/ 4. Contraindicações 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?/ 5. Advertências e Precauções 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?/ 9. Reações adversas 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?/ 10.	VP/VPS	20 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 20 ML

							Superdose		
							DIZERES LEGAIS		
10/02/2015		10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2015		10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2015	8. Quais os males que este medicamento pode me causar? I 9. Reações adversas	VP/VPS	20 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 20 ML

BI-PROFENID®
(cetoprofeno)

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Comprimidos de 2 camadas
150 mg

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA.
Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

BI-PROFENID®

cetoprofeno

150 mg

APRESENTAÇÃO

Comprimidos de 2 camadas, cada uma contendo 75 mg de cetoprofeno, totalizando 150 mg de cetoprofeno: embalagem com 10.

USO ORAL. USO ADULTO.**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido contém 150 mg de cetoprofeno.

Excipientes: lactose monoidratada, amido de milho, sílica hidratada, estearato de magnésio, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, hietelose, fosfato sódico de riboflavina.

1. INDICAÇÕES

BI-PROFENID é um medicamento que possui atividade anti-inflamatória, analgésica e antitérmica e está indicado para o tratamento de:

- Processos otorrinolaringológicos: sinusites, otites, faringites, laringites, amigdalites;
- Processos ginecológicos-obstétricos: anexites, parametrites, endometrites, dismenorreia;
- Processos urológicos: cólica nefrética, orquiepididimites, prostatites;
- Processos odontológicos: periodontites, pulpites, abscessos, extrações dentárias;
- Processos reumáticos: artrite reumatoide, espondilite anquilosante, gota, condrocalcinose, reumatismo psoriático, síndrome de Reiter, pseudo-artrite, lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia, periarterite nodosa, osteoartrite, periartrose escapulo-umeral, bursites, capsulites, sinovites, tenossinovites, tendinites, epicondilites;
- Lesões ortopédicas: contusões e esmagamentos, fraturas, entorses, luxações;
- Algias diversas: nevralgia cérvico-braquial, cervicalgia, lombalgia, dor ciática, pós-operatórios diversos, enxaqueca com ou sem aura (sintomas que precedem à enxaqueca e que variam consideravelmente entre os pacientes afetando principalmente, a visão e a audição).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo clínico, aberto, realizado por Addy (1985), avaliou o uso de cetoprofeno na dose de 50 mg 3 vezes ao dia durante o período menstrual, por 3 meses, em 42 mulheres com dismenorreia. Ao final do estudo 95% das mulheres retornaram às suas atividades normais e apresentaram uma boa tolerabilidade ao tratamento.

Estudo realizado por Spongsveen et al (1978) avaliou o uso do cetoprofeno na dose de 50 mg 3 vezes ao dia em pacientes com doenças osteoarticulares crônicas. Esses pacientes foram acompanhados por um período mínimo de 3 meses até 12 meses. O cetoprofeno promoveu melhora clínica na maioria dos pacientes, comprovando sua eficácia dentre os pacientes avaliados. O número de eventos adversos ocorreu em 13% dos pacientes, sendo os eventos gastrintestinais, principalmente a dispepsia, o mais frequente. Entretanto não houve nenhum evento considerado sério.

Karvonen et al (2008) realizaram estudo duplo-cego, randomizado, placebo controlado, com grupos paralelos onde foi avaliado o uso de paracetamol e cetoprofeno no controle de dor pós operatório de 60 pacientes adultos submetidos a prótese total de quadril. O uso de cetoprofeno por via oral, na dose de 300 mg dia, reduziu em 22% o consumo de opioide no 1º dia de pós-operatório.

Dib et AL (2002) realizaram estudo multicêntrico, duplo cego, cruzado, placebo controlado, avaliando eficácia e tolerabilidade do cetoprofeno e da zolmitriptana em pacientes com quadro agudo de migrânea. Foram utilizados cetoprofeno nas concentrações de 75 e 150 mg, em forma de comprimido de duplo mecanismo de liberação e 2,5 mg de zolmitriptana. Foram incluídos nesse estudo 257 pacientes com média de idade de 38,1 anos. O cetoprofeno mostrou ser efetivo no alívio do quadro de cefalgia nas duas dosagens utilizadas, alcançando sucesso no alívio da dor nas duas primeiras horas em 62,6% nos pacientes que receberam cetoprofeno 75 mg e 61,6% com cetoprofeno 150 mg, assim a

zolmitriptana (66,8% de sucesso no alívio da dor nas 2 primeiras horas). Ambas as drogas mostraram ser significativamente superiores ao placebo, mas sem diferenças entre si. Embora não houvesse diferença entre as doses de cetoprofeno no alívio da dor nas duas primeiras horas, a dose de 150 mg mostrou-se mais efetiva em manter a analgesia por tempo mais prolongado em relação à dose de 75 mg.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O cetoprofeno, princípio ativo do BI-PROFENID, é um anti-inflamatório não esteroide (AINE), derivado do ácido arilcarboxílico, pertencente ao grupo do ácido propiônico dos AINEs.

BI-PROFENID possui propriedades anti-inflamatória, antitérmica e apresenta atividade analgésica periférica e central. Inibe a síntese de prostaglandinas e a agregação plaquetária, no entanto, seu mecanismo de ação não está completamente elucidado.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A concentração plasmática obtida é de $7,72 \pm 1,6$ mg/L, ocorrendo $1,21 \pm 0,88$ horas após a administração do comprimido de dupla camada. A absorção da camada superior (que contém 75 mg de cetoprofeno) é tão rápida quanto a observada com a forma cápsulas. A liberação do princípio ativo a partir da camada inferior (que contém 75 mg de cetoprofeno) se sobrepõe à liberação a partir da camada superior. As concentrações plasmáticas apresentam um platô, entre 45 e 90 minutos, e são superiores às observadas com as cápsulas a partir da 3ª hora.

Quando o cetoprofeno é administrado junto com alimentos, a taxa de absorção é reduzida provocando um atraso e uma diminuição do pico plasmático (C_{max}). No entanto, a biodisponibilidade total não é modificada.

Distribuição

O cetoprofeno encontra-se 99% ligado às proteínas plasmáticas. Difunde-se pelo líquido sinovial, tecidos intra-articulares, capsulares, sinoviais e tendinosos e atravessa a barreira placentária e hematoencefálica. A meia-vida de eliminação plasmática é de 3-4 horas.

Metabolismo

A biotransformação do cetoprofeno é caracterizada por dois principais processos: por hidroxilação e por conjugação com ácido glicurônico, sendo esta a principal via no homem.

A excreção de cetoprofeno na forma inalterada é muito baixa (menos de 1%). Quase toda dose administrada é excretada na forma de metabólitos na urina, dos quais 65 a 85% da dose administrada são excretados como metabólito glicuronídeo.

Eliminação

Cinquenta por cento (50%) da dose administrada é excretada na urina dentro de 6 horas após a administração do medicamento. Durante 5 dias após a administração oral, aproximadamente 75 a 90% da dose é excretada principalmente pela urina. A excreção fecal é muito pequena (1 a 8%).

Populações especiais

Pacientes idosos: a absorção do cetoprofeno não é modificada; há aumento da meia-vida (3 horas) e diminuição do clearance plasmático e renal.

Pacientes com insuficiência hepática: não ocorrem alterações significativas do clearance plasmático e da meia-vida de eliminação. No entanto, a fração não ligada às proteínas encontra-se aproximadamente duplicada.

Pacientes com insuficiência renal: há diminuição do clearance plasmático e renal e aumento da meia-vida de eliminação relacionados com a severidade da insuficiência renal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

BI-PROFENID não deve ser utilizado nos seguintes casos:

- Pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade ao cetoprofeno, como crises asmáticas ou outros tipos de reações alérgicas ao cetoprofeno, ao ácido acetilsalicílico ou a outros anti-inflamatórios não esteroidais. Nestes pacientes foram relatados casos de reações anafiláticas severas, raramente fatais (vide “Reações Adversas”).
- Pacientes com úlcera péptica/hemorragia, ou com histórico.
- Pacientes com histórico de sangramento ou perfuração gastrointestinal, relacionada ao uso de AINES.
- Pacientes com insuficiência severa cardíaca, hepática ou renal.
- Terceiro trimestre da gravidez.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência cardíaca, hepática ou renal severas.

Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.

Categoria de risco de gravidez (3º trimestre gestacional): D – Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Informe imediatamente seu médico ou cirurgião-dentista em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Embora os AINES possam ser requeridos para o alívio das complicações reumáticas que ocorrem devido ao lúpus eritematoso sistêmico (LES), recomenda-se extrema cautela na sua utilização, uma vez que pacientes com LES podem apresentar predisposição à toxicidade por AINES no sistema nervoso central e/ou renal.

As reações adversas podem ser minimizadas através da administração da dose mínima eficaz e pelo menor tempo necessário para controle dos sintomas.

Deve-se ter cautela em pacientes que fazem uso concomitante de cetoprofeno e medicamentos que possam aumentar o risco de sangramento ou úlcera, como corticosteroides orais, anticoagulantes como a varfarina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina ou agentes antiplaquetários como o ácido acetilsalicílico (vide “Interações Medicamentosas”).

Sangramento, úlcera e perfuração gastrintestinais, que podem ser fatais, foram reportados com todos os AINES durante qualquer período do tratamento, com ou sem sintomas ou histórico de eventos gastrintestinais graves.

Reações cutâneas graves, algumas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, foram reportadas muito raramente com o uso de AINES. Existe um risco maior da ocorrência destas reações adversas no início do tratamento, a maioria dos casos ocorrendo no primeiro mês.

Assim como para os demais AINES, na presença de doença infecciosa, deve-se notar que as propriedades anti-inflamatória, analgésica e antitérmica do cetoprofeno podem mascarar os sinais habituais de progressão da infecção, como por exemplo, febre.

Em pacientes que apresentam testes de função hepática anormais ou com histórico de doença hepática, os níveis de transaminase devem ser avaliados periodicamente, particularmente durante tratamento a longo prazo. Raros casos de icterícia e hepatite foram reportados com o uso de cetoprofeno.

Se ocorrerem distúrbios visuais, tal como visão embaçada, o tratamento com cetoprofeno deve ser descontinuado.

Gravidez e Lactação

O uso de AINES pode prejudicar a fertilidade feminina e não é recomendado em mulheres que estão tentando engravidar. Em mulheres com dificuldade de engravidar ou que estejam sob investigação de infertilidade, deve ser considerada a descontinuação do tratamento com AINES.

Durante o primeiro e segundo trimestres da gestação: não existe evidência de teratogenicidade ou embriotoxicidade em camundongos e ratos. Em coelhos foram relatados leves efeitos de embriotoxicidade provavelmente relacionados à toxicidade materna.

Como a segurança do cetoprofeno em mulheres grávidas não foi avaliada, seu uso deve ser evitado durante o primeiro e segundo trimestres da gravidez.

Durante o terceiro trimestre da gestação: todos os inibidores da síntese de prostaglandinas, inclusive o cetoprofeno, podem induzir toxicidade cardiopulmonar e renal no feto. No final da gravidez, pode ocorrer aumento do tempo de sangramento da mãe e do feto. Portanto, cetoprofeno é contraindicado durante o último trimestre da gravidez.

Categoria de risco na gravidez (1º e 2º trimestres gestacionais): C - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação: não existem dados disponíveis sobre a excreção de cetoprofeno no leite humano. O uso de cetoprofeno não é recomendado durante a amamentação.

Populações especiais

Idosos

É aconselhável reduzir a dose inicial e manter o tratamento na dose mínima eficaz. Um ajuste posológico individual pode ser considerado somente após o desenvolvimento de boa tolerância individual.

A frequência das reações adversas aos AINES é maior em idosos, especialmente sangramento e perfuração gastrintestinais, os quais podem ser fatais.

Crianças

A segurança e eficácia do uso de BI-PROFENID em crianças não foram estabelecidas.

Outros grupos de risco

Deve-se ter cautela quando BI-PROFENID for administrado em pacientes que têm ou já tiveram úlcera péptica e/ou doença gastrintestinal (colite ulcerativa, doença de Crohn), pois estas condições podem ser exacerbadas.

No início do tratamento, a função renal deve ser cuidadosamente monitorada em pacientes com insuficiência cardíaca, cirrose e nefrose, naqueles que fazem uso de diuréticos, ou em pacientes com insuficiência renal crônica, principalmente se estes pacientes são idosos. Nesses pacientes, a administração do cetoprofeno pode induzir a redução no fluxo sanguíneo renal causada pela inibição da prostaglandina e levar à descompensação renal.

Deve-se ter cautela no uso de cetoprofeno em pacientes com histórico de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca congestiva leve a moderada, uma vez que retenção de líquidos e edema foram relatados após a administração de AINES.

Assim como para os demais anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), deve-se ter cautela em pacientes com hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquêmica estabelecida, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular, bem como antes de iniciar um tratamento a longo prazo em pacientes com fatores de risco para doenças cardiovasculares (ex. hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus e em fumantes).

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Os pacientes devem ser advertidos sobre o risco de ocorrência de sonolência, tontura ou convulsão durante o tratamento com cetoprofeno e orientados a não dirigir veículos ou operar máquinas caso estes sintomas ocorram.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações medicamentosas não recomendadas

- Outros AINES (incluindo inibidores seletivos da ciclo-oxigenase 2), e altas dosagens de salicilatos: aumento do risco de ulceração e sangramentos gastrintestinais.

- Álcool: risco de efeitos adversos gastrintestinais, incluindo ulceração ou hemorragia; pode aumentar o risco de toxicidade hepática.

- Anticoagulantes (heparina e varfarina) e inibidores da agregação plaquetária (ex. ticlopidina e clopidogrel): aumento do risco de sangramento. Se o tratamento concomitante não puder ser evitado, deve-se realizar cuidadoso monitoramento.

- Lítio: risco de aumento dos níveis plasmáticos de lítio, devido a diminuição da sua excreção renal, podendo atingir níveis tóxicos. Realizar se necessário, um cuidadoso monitoramento dos níveis plasmáticos de lítio e um ajuste posológico do lítio durante e após tratamento com AINES.

- Outros medicamentos fotossensibilizantes: podem causar efeitos fotossensibilizantes adicionais.

- Metotrexato em doses maiores do que 15 mg/semana: aumento do risco de toxicidade hematológica do metotrexato, especialmente quando administrado em altas doses (> 15 mg/semana), possivelmente relacionado ao deslocamento do metotrexato ligado à proteína e à diminuição do seu clearance renal.

- Colchicina: aumenta o risco de ulceração ou hemorragia gastrintestinal. A inibição da agregação plaquetária promovida por AINES adicionada aos efeitos da colchicina nos mecanismos de coagulação sanguínea, pode aumentar o risco de sangramento em outros locais que não seja o trato gastrintestinal.

Associações medicamentosas que requerem precauções

- Corticosteroides: aumento do risco de ulceração ou sangramento gastrintestinal (vide “Advertências e Precauções”).

- Diuréticos: pacientes utilizando diuréticos, particularmente os desidratados, apresentam maior risco de desenvolvimento de insuficiência renal secundária devido a diminuição do fluxo sanguíneo renal causada pela inibição de prostaglandina. Estes pacientes devem ser reidratados antes do início do tratamento concomitante e a função renal deve ser monitorada quando o tratamento for iniciado (vide “Advertências e Precauções”).

- Inibidores da ECA e antagonistas da angiotensina II: em pacientes com comprometimento da função renal (ex. pacientes desidratados ou pacientes idosos), a coadministração de um inibidor da ECA ou de um antagonista da angiotensina II e de um agente que inibe a ciclo-oxigenase pode promover a deterioração da função renal, incluindo a possibilidade de insuficiência renal aguda.

- Metotrexato em doses menores do que 15 mg/semana: durante as primeiras semanas de tratamento em associação, o hemograma completo deve ser monitorado uma vez por semana. Se houver qualquer alteração da função renal ou se o paciente é idoso, o monitoramento deve ser realizado com maior frequência.

- Pentoxifilina: aumento do risco de sangramento. É necessário realizar um monitoramento clínico e do tempo de sangramento com maior frequência.

Associações medicamentosas a serem consideradas

- Agentes anti-hipertensivos tais como beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, diuréticos: risco de redução do efeito anti-hipertensivo por inibição das prostaglandinas vasodilatadoras pelos AINEs.

- Trombolíticos: aumento do risco de sangramento.

- Probenecida: a administração concomitante com probenecida pode reduzir acentuadamente o clearance plasmático do cetoprofeno.

- Inibidores seletivos da recaptação de serotonina: aumento do risco de sangramento gastrointestinal.

Alimentos

O uso concomitante com alimentos pode retardar a absorção do cetoprofeno, entretanto não foram observadas interações clinicamente significativas.

Exames de laboratório

O uso de cetoprofeno pode interferir na determinação de albumina urinária, sais biliares, 17-cetosteroides e 17-hidrocorticosteroides que se baseiam na precipitação ácida ou em reação colorimétrica dos grupos carbonil.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

BI-PROFENID deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz.

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

Comprimido com 2 camadas (uma com face amarela e outra com face branca).

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos devem ser ingeridos por via oral com 1 copo de água durante as refeições.

Geral

Tratamento de ataque: 300 mg (2 comprimidos) por dia, divididos em 2 administrações.

O tratamento de ataque deve ser utilizado pelo menor tempo possível, instituindo-se logo a seguir o tratamento de manutenção, a critério médico.

Tratamento de manutenção: a posologia pode ser diminuída para 150 mg/dia (1 comprimido), em dose única.
Dose máxima diária recomendada: 300 mg.

Tratamento da enxaqueca

Tomar 1/2 comprimido de BI-PROFENID (75 mg) logo após o início da crise. Geralmente, uma melhora significativa dos sintomas já é percebida duas horas após a administração.

Mesmo que o paciente não sinta alívio nos sintomas da enxaqueca após a primeira administração de BI-PROFENID, uma segunda dose (75 mg ou 150 mg) não deve ser administrada durante a mesma crise. Nesse caso, deve-se administrar um outro medicamento que não seja um anti-inflamatório não esteroide ou ácido acetilsalicílico.

Se o paciente sentir-se aliviado após a primeira dose, mas os sintomas da enxaqueca reaparecerem ou uma nova crise ocorrer no mesmo dia, uma segunda dose (75 mg ou 150 mg) pode ser administrada. Entretanto, o intervalo mínimo para se tomar a segunda dose não deve ser menor que 12 horas.

Caso a dose de 1/2 comprimido (75 mg) não seja suficiente para o alívio da crise, deve-se administrar 1 comprimido de BI-PROFENID (150 mg) no início da próxima crise.
Nunca exceda 300 mg/dia (2 comprimidos/dia).

Populações especiais

- **Crianças:** a segurança e eficácia do uso de BI-PROFENID em crianças ainda não foram estabelecidas.
- **Pacientes com insuficiência renal e idosos:** é aconselhável reduzir a dose inicial e manter estes pacientes com a menor dose eficaz. Um ajuste posológico individual deve ser considerado somente após ter apurado boa tolerância individual (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).
- **Pacientes com insuficiência hepática:** estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados e deve-se manter a menor dose eficaz diária (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

Não há estudos dos efeitos de BI-PROFENID administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Este medicamento não deve ser mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

- Reação muito comum ($\geq 1/10$).
- Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$).
- Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$).
- Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$).
- Reação muito rara ($< 1/10.000$).
- Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

A lista a seguir de reações adversas está relacionada a eventos apresentados com o uso de cetoprofeno no tratamento de condições agudas ou crônicas:

Distúrbios no sistema sanguíneo e linfático:

- Rara: anemia hemorrágica
- Desconhecida: agranulocitose, trombocitopenia, aplasia medular, anemia hemolítica, leucopenia.

Distúrbios no sistema imune:

- Desconhecida: reações anafiláticas, incluindo choque.

Distúrbios psiquiátricos:

- Desconhecida: depressão, alucinação, confusão, distúrbios de humor.

Distúrbios no sistema nervoso:

- Incomum: cefaleia, vertigem, sonolência.
- Rara: parestesia.

-Desconhecida: meningite asséptica, convulsões e disgeusia.

Distúrbios visuais:

-Rara: visão embaçada, tal como visão borrada (vide “Advertências e Precauções”).

Distúrbios auditivos e do labirinto:

-Rara: tinido.

Distúrbios cardíacos:

-Desconhecida: exacerbação da insuficiência cardíaca.

Distúrbios vasculares:

-Desconhecida: hipertensão, vasodilatação, vasculite (incluindo vasculite leucocitoclástica).

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:

-Rara: asma.

-Desconhecida: broncoespasmo, principalmente em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao ácido acetilsalicílico e/ou a outros AINEs).

Distúrbios gastrintestinais:

-Comum: dispepsia, náusea, dor abdominal, vômito.

-Incomum: constipação, diarreia, flatulência e gastrite.

-Rara: estomatite, úlcera péptica.

-Desconhecida: exacerbação da colite e doença de Crohn, hemorragia e perfuração gastrintestinais, pancreatite.

Distúrbios hepatobiliares:

-Rara: hepatite, aumento dos níveis das transaminases.

Distúrbios cutâneos e subcutâneos:

-Incomum: erupção cutânea (rash), prurido.

-Desconhecida: reação de fotossensibilidade, alopecia, urticária, angioedema, erupções bolhosas incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantematosa aguda generalizada.

Distúrbios renais e urinários:

-Desconhecida: insuficiência renal aguda, nefrite túbulo-intersticial, síndrome nefrótica e anormalidade nos testes da função renal.

Distúrbios gerais:

-Incomum: edema.

Distúrbios do metabolismo e nutrição:

-Desconhecida: hiponatremia.

Investigações:

-Rara: ganho de peso.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas

Casos de superdose foram relatados com doses de até 2,5 g de cetoprofeno. A maioria dos sintomas observados foram benignos e limitados à letargia, sonolência, náusea, vômito e dor epigástrica.

Tratamento

Não existe nenhum antídoto específico para superdose com cetoprofeno. Em caso de suspeita de superdose, recomenda-se lavagem gástrica, devendo-se instituir tratamento sintomático e de suporte visando compensar a desidratação, monitorar a excreção urinária e corrigir a acidose, se presente.

Se ocorrer insuficiência renal, hemodiálise pode ser útil para remover o fármaco circulante.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS 1.1300.0271

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

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



IB241014

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/04/2014	0289567/14-6	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2014	0289567/14-6	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	150 MG COM AP CT BL AL PLAS INC X 10
10/02/2015		10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2015		10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2015	8. Quais os males que este medicame nto pode me causar? I 9. Reações adversas	VP/VPS	150 MG COM AP CT BL AL PLAS INC X 10

PROFENID®
(cetoprofeno)

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Comprimido Revestido
100 mg

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA.
Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

PROFENID® entérico
cetoprofeno

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos 100 mg: embalagem com 20.

USO ORAL. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém 100 mg de cetoprofeno.

Excipientes: lactose monoidratada, amido de milho, dextrina, sacarose, polacrilina potássica, estearato de magnésio, acetato ftálico de polivinila, ácido esteárico, talco, dióxido de titânio, trietilcitrate, laca amarela 10, laca amarela 6 crepúsculo.

1. INDICAÇÕES

O cetoprofeno possui atividade anti-inflamatória, analgésica e antitérmica e está indicado para o tratamento de:

- Processos reumáticos: artrite reumatoide, espondilite anquilosante, gota, condrocalcinose, reumatismo psoriático, síndrome de Reiter, pseudo-artrite, lupus eritematoso sistêmico, esclerodermia, periarterite nodosa, osteoartrite, periartrite escápulo-umeral, bursites, capsulites, sinovites, tenossinovites, tendinites, epicondilites;
- Lesões ortopédicas: contusões e esmagamentos, fraturas, entorses, luxações;
- Algias diversas: nevralgia cérvico-braquial, cervicalgia, lombalgia, dor ciática, pós-operatórios diversos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo clínico, aberto, realizado por Addy (1985), avaliou o uso de cetoprofeno na dose de 50 mg 3 vezes ao dia durante o período menstrual, por 3 meses, em 42 mulheres com dismenorreia. Ao final do estudo 95% das mulheres retornaram às suas atividades normais e apresentaram uma boa tolerabilidade ao tratamento.

Estudo realizado por Spongsveen et al (1978) avaliou o uso do cetoprofeno na dose de 50 mg 3 vezes ao dia em pacientes com doenças osteoarticulares crônicas. Esses pacientes foram acompanhados por um período mínimo de 3 meses até 12 meses. O cetoprofeno promoveu melhora clínica na maioria dos pacientes, comprovando sua eficácia dentre os pacientes avaliados. O número de eventos adversos ocorreu em 13% dos pacientes, sendo os eventos gastrintestinais, principalmente a dispepsia, o mais frequente. Entretanto não houve nenhum evento considerado sério.

Karvonen et al (2008) realizaram estudo duplo-cego, randomizado, placebo controlado, com grupos paralelos onde foi avaliado o uso de paracetamol e cetoprofeno no controle de dor pós operatório de 60 pacientes adultos submetidos a prótese total de quadril. O uso de cetoprofeno por via oral, na dose de 300 mg dia, reduziu em 22% o consumo de opioide no 1º dia de pós-operatório.

Dib et al (2002) realizaram estudo multicêntrico, duplo cego, cruzado, placebo controlado, avaliando eficácia e tolerabilidade do cetoprofeno e da zolmitriptana em pacientes com quadro agudo de migrânea. Foram utilizados cetoprofeno nas concentrações de 75 e 150 mg, em forma de comprimido de duplo mecanismo de liberação e 2,5 mg de zolmitriptana. Foram incluídos nesse estudo 257 pacientes com média de idade de 38,1 anos. O cetoprofeno mostrou ser efetivo no alívio do quadro de cefalgia nas duas dosagens utilizadas, alcançando sucesso no alívio da dor nas duas primeiras horas em 62,6% nos pacientes que receberam cetoprofeno 75 mg e 61,6% com cetoprofeno 150 mg, assim a zolmitriptana (66,8% de sucesso no alívio da dor nas 2 primeiras horas). Ambas as drogas mostraram ser significativamente superiores ao placebo, mas sem diferenças entre si. Embora não houvesse diferença entre as doses de cetoprofeno no alívio da dor nas duas primeiras horas, a dose de 150 mg mostrou-se mais efetiva em manter a analgesia por tempo mais prolongado em relação à dose de 75mg.

A avaliação do cetoprofeno na dose de 200 mg, de liberação controlada, foi realizada por Schattenkirchner (1991) em estudo clínico, multicêntrico, prospectivo por um período de 12 meses, com mais de 800 pacientes e uma média de idade de 71,7 anos. Este estudo demonstrou que o uso prolongado do cetoprofeno na apresentação de liberação controlada determinou uma melhora significativa nos índices de avaliação de dor após 12 meses, evidenciando que seu uso prolongado não interferiu na sua eficácia, além de ter demonstrado um bom perfil de segurança.

Estudo multicêntrico, duplo cego, cruzado, realizado por Toft et AL (1985) comparou 68 pacientes com osteoartrite de quadril ou joelho que fizeram uso de 50 mg de cetoprofeno a cada 6 horas ou cetoprofeno de 200 mg de liberação

controlada uma vez ao dia, durante tratamento de 3 semanas com cada apresentação. Ao final do estudo observou-se eficácia semelhante entre os dois tipos de apresentação.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O cetoprofeno, princípio ativo do PROFENID, é um anti-inflamatório não esteroidal (AINE), derivado do ácido arilcarboxílico, pertencente ao grupo do ácido propiônico dos anti-inflamatórios não esteroidais.

PROFENID possui propriedades anti-inflamatória, antitérmica e apresenta atividade analgésica periférica e central. Inibe a síntese de prostaglandinas e a agregação plaquetária, no entanto, seu mecanismo de ação não está completamente elucidado.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O cetoprofeno é rápida e completamente absorvido pelo trato gastrointestinal. Os níveis plasmáticos máximos são obtidos dentro de 60 a 90 minutos após administração oral. Quando o cetoprofeno é administrado com alimentos, a taxa de absorção diminui, resultando em atraso e redução do pico da concentração (C_{máx}); entretanto, a biodisponibilidade total não é alterada.

Distribuição

O cetoprofeno encontra-se 99% ligado às proteínas plasmáticas. Difunde-se pelo líquido sinovial, tecidos intra-articulares, capsulares, sinoviais e tendinosos e atravessa a barreira placentária e hemato-encefálica. A meia-vida de eliminação plasmática é de aproximadamente 2 horas. O volume de distribuição é de aproximadamente 7 L.

Metabolismo

A biotransformação do cetoprofeno é caracterizada por dois principais processos: por hidroxilação e por conjugação com ácido glicurônico, sendo esta a via principal no homem.

A excreção de cetoprofeno na forma inalterada é muito baixa (menos de 1%). Quase toda a dose administrada é excretada na forma de metabólitos na urina, dos quais 65 a 85% da dose administrada são excretados como metabólito glicuronídeo.

Eliminação

Cinquenta por cento (50%) da dose administrada é excretada na urina dentro de 6 horas após a administração do medicamento. Durante 5 dias após a administração oral, aproximadamente 75 a 90% da dose é excretada principalmente pela urina. A excreção fecal é muito pequena (1 a 8%).

Populações especiais

Pacientes idosos: a absorção do cetoprofeno não é modificada; há aumento da meia-vida (3 horas) e diminuição do clearance plasmático e renal.

Pacientes com insuficiência hepática: não ocorrem alterações significativas do clearance plasmático e da meia-vida de eliminação. No entanto, a fração não ligada às proteínas encontra-se aproximadamente duplicada.

Pacientes com insuficiência renal: há diminuição do clearance plasmático e renal e aumento da meia-vida de eliminação relacionados com a severidade da insuficiência renal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

PROFENID Entérico não deve ser utilizado nos seguintes casos:

- Pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade ao cetoprofeno, como crises asmáticas ou outros tipos de reações alérgicas ao cetoprofeno, ao ácido acetilsalicílico ou a outros AINES. Nestes pacientes foram relatados casos de reações anafiláticas severas, raramente fatais (vide “Reações Adversas”).
- Pacientes com úlcera péptica/hemorragica ou com histórico.
- Pacientes com histórico de sangramento ou perfuração gastrointestinal, relacionada ao uso de AINES.
- Pacientes com insuficiência severa cardíaca, hepática e/ou renal.
- Terceiro trimestre da gravidez.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência cardíaca, hepática e/ou renal severas.

Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.

Categoria de risco de gravidez (3º trimestre gestacional): D – Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Informe imediatamente seu médico ou cirurgião-dentista em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Embora os AINES possam ser requeridos para o alívio das complicações reumáticas que ocorrem devido ao lúpus eritematoso sistêmico (LES), recomenda-se extrema cautela na sua utilização, uma vez que pacientes com LES podem apresentar predisposição à toxicidade por AINES no sistema nervoso central e/ou renal.

As reações adversas podem ser minimizadas através da administração da dose mínima eficaz e pelo menor tempo necessário para controle dos sintomas.

Deve-se ter cautela em pacientes que fazem uso concomitante de cetoprofeno e medicamentos que possam aumentar o risco de sangramento ou úlcera, como corticosteroides orais, anticoagulantes como a varfarina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina ou agentes antiplaquetários como o ácido acetilsalicílico (vide “Interações Medicamentosas”).

Sangramento, úlcera e perfuração gastrintestinais, que podem ser fatais, foram reportados com todos os AINES durante qualquer período do tratamento, com ou sem sintomas ou histórico de eventos gastrintestinais graves.

Reações cutâneas graves, algumas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, foram reportadas muito raramente com o uso de AINES. Existe um risco maior da ocorrência destas reações adversas no início do tratamento, a maioria dos casos ocorrendo no primeiro mês.

Assim como para os demais anti-inflamatórios não esteroidais, na presença de doença infecciosa, deve-se notar que as propriedades anti-inflamatória, analgésica e antitérmica do cetoprofeno podem mascarar os sinais habituais de progressão da infecção, como por exemplo, febre.

Em pacientes com testes de função hepática anormais ou com histórico de doença hepática, os níveis de transaminase devem ser avaliados periodicamente, particularmente durante tratamento a longo prazo. Raros casos de icterícia e hepatite foram reportados com o uso de cetoprofeno.

Se ocorrerem distúrbios visuais, tal como visão embaçada, o tratamento com cetoprofeno deve ser descontinuado.

Gravidez e Lactação

O uso de AINES pode prejudicar a fertilidade feminina e não é recomendado em mulheres que estão tentando engravidar. Em mulheres com dificuldade de engravidar ou que estejam sob investigação de infertilidade, deve ser considerada a descontinuação do tratamento com AINES.

Durante o primeiro e segundo trimestres da gestação: não existe evidência de teratogenicidade ou embriotoxicidade em camundongos e ratos. Em coelhos foram relatados leves efeitos de embriotoxicidade provavelmente relacionados à toxicidade materna.

Como a segurança do cetoprofeno em mulheres grávidas não foi avaliada, seu uso deve ser evitado durante o primeiro e segundo trimestres da gravidez.

Durante o terceiro trimestre da gestação: todos os inibidores da síntese de prostaglandinas, inclusive o cetoprofeno, podem induzir toxicidade cardiopulmonar e renal no feto. No final da gravidez, pode ocorrer aumento do tempo de sangramento da mãe e do feto. Portanto, cetoprofeno é contraindicado durante o último trimestre da gravidez.

Lactação: não existem dados disponíveis sobre a excreção de cetoprofeno no leite humano. O uso de cetoprofeno não é recomendado durante a amamentação.

Categoria de risco na gravidez (1º e 2º trimestre gestacional): C - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Populações especiais

Idosos

É aconselhável reduzir a dose inicial e manter o tratamento na dose mínima eficaz. Um ajuste posológico individual pode ser considerado somente após o desenvolvimento de boa tolerância individual.

A frequência das reações adversas aos AINES é maior em idosos, especialmente sangramento e perfuração gastrintestinais, os quais podem ser fatais.

Crianças

A segurança e eficácia do uso de cetoprofeno comprimidos em crianças não foram estabelecidas.

Outros grupos de risco

Deve-se ter cautela quando PROFENID for administrado em pacientes que tem ou já tiveram úlcera péptica e/ ou doença gastrointestinal (colite ulcerativa, doença de Crohn), pois estas condições podem ser exacerbadas.

No início do tratamento, a função renal deve ser cuidadosamente monitorada em pacientes com insuficiência cardíaca, cirrose e nefrose, naqueles que fazem uso de diuréticos, ou em pacientes com insuficiência renal crônica, principalmente se estes pacientes são idosos. Nesses pacientes, a administração do cetoprofeno pode induzir a redução no fluxo sanguíneo renal causada pela inibição da prostaglandina e levar à descompensação renal.

Deve-se ter cautela no uso de cetoprofeno em pacientes com histórico de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca congestiva leve a moderada, uma vez que retenção de líquidos e edema foram relatados após a administração de AINES.

Assim como para os demais AINES, deve-se ter cautela no uso de cetoprofeno em pacientes com hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquêmica estabelecida, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular, bem como antes de iniciar um tratamento a longo prazo em pacientes com fatores de risco para doenças cardiovasculares (ex. hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus e em fumantes).

Atenção diabéticos: PROFENID Entérico contém açúcar (42 mg/comprimido de sacarose e 20 mg/comprimido de dextrina).

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Os pacientes devem ser advertidos sobre o risco de ocorrência de sonolência, tontura ou convulsão durante o tratamento com cetoprofeno e orientados a não dirigir veículos ou operar máquinas caso estes sintomas ocorram.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações medicamentosas não recomendadas

- Outros anti-inflamatórios não esteroidais (incluindo inibidores seletivos da ciclo-oxigenase 2) e altas dosagens de salicilatos: aumento do risco de ulceração e sangramento gastrintestinais.
- Álcool: risco de efeitos adversos gastrintestinais, incluindo ulceração ou hemorragia; pode aumentar o risco de toxicidade hepática.
- Anticoagulantes (heparina e varfarina) e inibidores da agregação plaquetária (ex. ticlopidina e clopidogrel): aumento do risco de sangramento. Se o tratamento concomitante não puder ser evitado, deve-se realizar cuidadoso monitoramento.
- Lítio: risco de aumento dos níveis plasmáticos de lítio, devido à diminuição da sua excreção renal, podendo atingir níveis tóxicos. Realizar se necessário, um cuidadoso monitoramento dos níveis plasmáticos de lítio e um ajuste posológico do lítio durante e após tratamento com anti-inflamatórios não esteroidais.
- Outros medicamentos fotossensibilizantes: pode causar efeitos fotossensibilizantes adicionais.
- Metotrexato em doses maiores do que 15 mg/semana: aumento do risco de toxicidade hematológica do metotrexato, especialmente quando administrado em altas doses (> 15 mg/semana), possivelmente relacionado ao deslocamento do metotrexato ligado à proteína e à diminuição do seu clearance renal.
- Colchicina: aumenta o risco de ulceração ou hemorragia gastrointestinal. A inibição da agregação plaquetária promovida por AINEs adicionada aos efeitos da colchicina nos mecanismos de coagulação sanguínea pode aumentar o risco de sangramento em outros locais que não seja o trato gastrointestinal.

Associações medicamentosas que requerem precauções

- Corticosteroides: aumento do risco de ulceração ou sangramento gastrointestinal (vide “Advertências e Precauções”).
- Diuréticos: pacientes utilizando diuréticos, particularmente os desidratados, apresentam maior risco de desenvolvimento de insuficiência renal devido a diminuição do fluxo sanguíneo renal causada pela inibição de prostaglandina. Estes pacientes devem ser reidratados antes do início do tratamento concomitante e a função renal deve ser monitorada quando o tratamento for iniciado (vide “Advertências e Precauções”).

- Inibidores da ECA e antagonistas da angiotensina II: em pacientes com comprometimento da função renal (ex. pacientes desidratados ou pacientes idosos), a coadministração de um inibidor da ECA ou de um antagonista da angiotensina II e de um agente que inibe a ciclo-oxigenase pode promover a deterioração da função renal, incluindo a possibilidade de insuficiência renal aguda.

- Metotrexato em doses menores do que 15 mg/semana: durante as primeiras semanas de tratamento em associação, o hemograma completo deve ser monitorado uma vez por semana. Se houver qualquer alteração da função renal ou se o paciente é idoso, o monitoramento deve ser realizado com maior frequência.

- Pentoxifilina: aumento do risco de sangramento. É necessário realizar um monitoramento clínico e do tempo de sangramento com maior frequência.

Associações medicamentosas a serem consideradas

- Agentes anti-hipertensivos (ex: beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, diuréticos): risco de redução do efeito anti-hipertensivo, por inibição das prostaglandinas vasodilatadoras pelos AINES.

- Trombolíticos: aumento do risco de sangramento.

- Probenecida: a administração concomitante com probenecida pode reduzir acentuadamente o clearance plasmático do cetoprofeno.

- Inibidores seletivos da recaptação de serotonina: aumento do risco de sangramento gastrointestinal.

Alimentos

O uso concomitante com alimentos pode retardar a absorção do cetoprofeno, entretanto não foram observadas interações clinicamente significativas.

Exames de laboratório

O uso de cetoprofeno pode interferir na determinação de albumina urinária, sais biliares, 17-cetosteroides e 17-hidroxycorticosteroides que se baseiam na precipitação ácida ou em reação colorimétrica dos grupos carbonil.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

PROFENID Entérico deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 18 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

Comprimido revestido redondo, de coloração amarela.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos devem ser ingeridos, sem mastigar, com quantidade suficiente de líquido (aproximadamente ½ a 1 copo), de preferência, durante ou após as refeições.

PROFENID Entérico 100 mg: a dose usual é de 200 mg por dia, dividida em 2 doses. Assim que se atingir o efeito terapêutico desejado, o tratamento deve ser mantido com a menor dose eficaz possível.

Em casos severos ou se uma resposta satisfatória não pode ser obtida com doses menores, pode-se aumentar a posologia, desde que **não** se ultrapasse o máximo de 300 mg por dia.

Populações especiais

- **Crianças:** a segurança e eficácia do uso de cetoprofeno comprimidos em crianças ainda não foram estabelecidas.

- **Pacientes com insuficiência renal e idosos:** é aconselhável reduzir a dose inicial e manter estes pacientes com a menor dose eficaz. Um ajuste posológico individual deve ser considerado somente após ter apurado boa tolerância individual (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

- **Pacientes com insuficiência hepática:** estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados e deve-se manter a menor dose eficaz diária (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

Não há estudos dos efeitos de PROFENID Entérico (comprimido revestido) administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($\geq 1/10$).

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$).

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$).

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$).

Reação muito rara ($< 1/10.000$).

Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

A lista a seguir de reações adversas está relacionada a eventos apresentados com o uso de cetoprofeno no tratamento de condições agudas ou crônicas:

Distúrbios no sistema sanguíneo e linfático:

-Rara: anemia hemorrágica

-Desconhecida: agranulocitose, trombocitopenia, aplasia medular, anemia hemolítica, leucopenia.

Distúrbios no sistema imune:

-Desconhecida: reações anafiláticas, incluindo choque.

Distúrbios psiquiátricos:

-Desconhecida: depressão, alucinação, confusão, distúrbios de humor.

Distúrbios no sistema nervoso:

-Incomum: cefaleia, vertigem, sonolência.

-Rara: parestesia.

-Desconhecida: meningite asséptica, convulsões, disgeusia.

Distúrbios visuais:

-Rara: visão embaçada, tal como visão borrada (vide “Advertências e Precauções”).

Distúrbios auditivos e do labirinto:

-Rara: tinido.

Distúrbios cardíacos:

-Desconhecida: exacerbação da insuficiência cardíaca.

Distúrbios vasculares:

-Desconhecida: hipertensão, vasodilatação, vasculite (incluindo vasculite leucocitoclástica).

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:

-Rara: asma.

-Desconhecida: broncoespasmo, principalmente em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao ácido acetilsalicílico e/ou a outros AINES.

Distúrbios gastrointestinais:

-Comum: dispepsia, náusea, dor abdominal, vômito.

-Incomum: constipação, diarreia, flatulência e gastrite.

-Rara: estomatite, úlcera péptica.

-Desconhecida: exacerbação da colite e doença de Crohn, hemorragia e perfuração gastrintestinais, pancreatite.

Distúrbios hepatobiliares:

-Rara: hepatite, aumento dos níveis das transaminases.

Distúrbios cutâneos e subcutâneos:

-Incomum: erupção cutânea (rash), prurido.

-Desconhecida: reação de fotossensibilidade, alopecia, urticária, angioedema, erupções bolhosas incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantematosa aguda generalizada.

Distúrbios renais e urinários:

-Desconhecida: insuficiência renal aguda, nefrite túbulo-intersticial, síndrome nefrótica e anormalidade nos testes da função renal.

Distúrbios gerais:

-Incomum: edema.

Distúrbios do metabolismo e nutrição:

-Desconhecida: hiponatremia.

Investigações:

-Rara: ganho de peso.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas

Casos de superdose foram relatados com doses de até 2,5 g de cetoprofeno. A maioria dos sintomas observados foram benignos e limitados à letargia, sonolência, náusea, vômito e dor epigástrica.

Tratamento

Não existe nenhum antídoto específico para superdose com cetoprofeno. Em caso de suspeita de superdose elevada, recomenda-se lavagem gástrica, devendo-se instituir tratamento sintomático e de suporte visando compensar a desidratação, monitorar a excreção urinária e corrigir a acidose, se presente.

Se ocorrer insuficiência renal, hemodiálise pode ser útil para remover o fármaco circulante.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.1300.0271

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

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



Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
14/06/2013	0476664/13-4	10458 - MEDICAMENT O NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/06/2013	0476664/13-4	10458 - MEDICAMENT O NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/06/2013	NA	VP/VPS	100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20
15/04/2014	0289567/14-6	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2014	0289567/14-6	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20
10/02/2015		10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2015		10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2015	8. Quais os males que este medicame nto pode me causar? I 9. Reações adversas	VP/VPS	100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20

**PROFENID®
(cetoprofeno)**

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Supositórios
100 mg

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA.
Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

PROFENID®
cetoprofeno

APRESENTAÇÃO

Supositório 100 mg: embalagem com 10.

USO RETAL (ANAL). USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Cada supositório contém 100 mg de cetoprofeno.

Excipientes: dióxido de silício, mistura de mono, di e triglicerídeos de ácidos graxos.

1. INDICAÇÕES

O cetoprofeno possui atividade anti-inflamatória, analgésica e antitérmica e está indicado para o tratamento de:

- Processos reumáticos: artrite reumatoide, espondilite anquilosante, gota, condrocalcinose, reumatismo psoriático, síndrome de Reiter, pseudo-artrite, lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia, periarterite nodosa, osteoartrite, periartrose, escápulo-umeral, bursites, capsulites, sinovites, tenossinovites, tendinites, epicondilites;
- Lesões ortopédicas: contusões e esmagamentos, fraturas, entorses, luxações;
- Algias diversas: nevralgia cérvico-braquial, cervicalgia, lombalgia, dor ciática, pós-operatórios diversos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo clínico, aberto, realizado por Addy (1985), avaliou o uso de cetoprofeno na dose de 50 mg 3 vezes ao dia durante o período menstrual, por 3 meses, em 42 mulheres com dismenorreia. Ao final do estudo 95% das mulheres retornaram às suas atividades normais e apresentaram uma boa tolerabilidade ao tratamento.

Estudo realizado por Spongsveen et al (1978) avaliou o uso do cetoprofeno na dose de 50 mg 3 vezes ao dia em pacientes com doenças osteoarticulares crônicas. Esses pacientes foram acompanhados por um período mínimo de 3 meses até 12 meses. O cetoprofeno promoveu melhora clínica na maioria dos pacientes, comprovando sua eficácia dentre os pacientes avaliados. O número de eventos adversos ocorreu em 13% dos pacientes, sendo os eventos gastrintestinais, principalmente a dispepsia, o mais frequente. Entretanto não houve nenhum evento considerado sério.

Karvonen et al (2008) realizaram estudo duplo-cego, randomizado, placebo controlado, com grupos paralelos onde foi avaliado o uso de paracetamol e cetoprofeno no controle de dor pós operatório de 60 pacientes adultos submetidos a prótese total de quadril. O uso de cetoprofeno por via oral, na dose de 300 mg dia, reduziu em 22% o consumo de opióide no 1º dia de pós-operatório.

Dib et al (2002) realizaram estudo multicêntrico, duplo cego, cruzado, placebo controlado, avaliando eficácia e tolerabilidade do cetoprofeno e da zolmitriptana em pacientes com quadro agudo de migrânea. Foram utilizados cetoprofeno nas concentrações de 75 e 150 mg, em forma de comprimido de duplo mecanismo de liberação e 2,5 mg de zolmitriptana. Foram incluídos nesse estudo 257 pacientes com média de idade de 38,1 anos. O cetoprofeno mostrou ser efetivo no alívio do quadro de cefalgia nas duas dosagens utilizadas, alcançando sucesso no alívio da dor nas duas primeiras horas em 62,6% nos pacientes que receberam cetoprofeno 75 mg e 61,6% com cetoprofeno 150 mg, assim a zolmitriptana (66,8% de sucesso no alívio da dor nas 2 primeiras horas). Ambas as drogas mostraram ser significativamente superiores ao placebo, mas sem diferenças entre si. Embora não houvesse diferença entre as doses de cetoprofeno no alívio da dor nas duas primeiras horas, a dose de 150 mg mostrou-se mais efetiva em manter a analgesia por tempo mais prolongado em relação à dose de 75 mg.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O cetoprofeno, princípio ativo do PROFENID, é um anti-inflamatório não esteroidal (AINEs), derivado do ácido arilcarboxílico, pertencente ao grupo do ácido propiônico dos anti-inflamatórios não esteroidais.

PROFENID possui propriedades anti-inflamatória, antitérmica e apresenta atividade analgésica periférica e central. Inibe a síntese de prostaglandinas e a agregação plaquetária, no entanto, seu mecanismo de ação não está completamente elucidado.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O cetoprofeno é rápida e completamente absorvido pelo trato gastrointestinal. Os níveis plasmáticos máximos de absorção são obtidos dentro de 45 a 60 minutos após administração retal.

Distribuição

O cetoprofeno encontra-se 99% ligado às proteínas plasmáticas. Difunde-se pelo líquido sinovial, tecidos intra-articulares, capsulares, sinoviais e tendinosos e atravessa a barreira placentária e hemato-encefálica. A meia-vida de eliminação plasmática é de aproximadamente 2 horas.

Metabolismo

A biotransformação do cetoprofeno é caracterizada por dois principais processos: por hidroxilação e por conjugação com ácido glicurônico, sendo esta a via principal no homem.

A excreção de cetoprofeno na forma inalterada é muito baixa (menos de 1%). Quase toda a dose administrada é excretada na forma de metabólitos na urina, dos quais 65 a 85% da dose administrada são excretados como metabólito glicuronídeo.

Eliminação

Cinquenta por cento (50%) da dose administrada é excretada na urina dentro de 6 horas após a administração do medicamento. Durante 5 dias após a administração oral, aproximadamente 75 a 90% da dose é excretada principalmente pela urina. A excreção fecal é muito pequena (1 a 8%).

Populações especiais

Pacientes idosos: a absorção do cetoprofeno não é modificada; há aumento da meia-vida (3 horas) e diminuição do clearance plasmático e renal.

Pacientes com insuficiência hepática: não ocorrem alterações significativas do clearance plasmático e da meia-vida de eliminação. No entanto, a fração não ligada às proteínas encontra-se aproximadamente duplicada.

Pacientes com insuficiência renal: há diminuição do clearance plasmático e renal e aumento da meia-vida de eliminação relacionados com a severidade da insuficiência renal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

PROFENID Supositório não deve ser utilizado nos seguintes casos:

- Pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade ao cetoprofeno, como crises asmáticas ou outros tipos de reações alérgicas ao cetoprofeno, ao ácido acetilsalicílico ou a outros AINES. Nestes pacientes foram relatados casos de reações anafiláticas severas, raramente fatais (vide “Reações Adversas”).
- Pacientes com ou com histórico de úlcera péptica/hemorragica.
- Pacientes com histórico de sangramento ou perfuração gastrointestinal, relacionada ao uso de AINES.
- Pacientes com retite ou antecedentes de proctorragia.
- Pacientes com insuficiência severa cardíaca, hepática e renal.
- Mulheres no terceiro trimestre da gravidez.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiências severa cardíaca, hepática e renal.

Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.

Categoria de risco de gravidez (3º trimestre gestacional): 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

Embora os AINES possam ser requeridos para o alívio das complicações reumáticas que ocorrem devido ao lúpus eritematoso sistêmico (LES), recomenda-se extrema cautela na sua utilização, uma vez que pacientes com LES podem apresentar predisposição à toxicidade por AINES no sistema nervoso central e/ou renal.

As reações adversas podem ser minimizadas através da administração da dose mínima eficaz e pelo menor tempo necessário para controle dos sintomas.

Deve-se ter cautela em pacientes que fazem uso concomitante de cetoprofeno e medicamentos que possam aumentar o risco de sangramento ou úlcera, como corticosteroides orais, anticoagulantes como a varfarina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina ou agentes antiplaquetários como o ácido acetilsalicílico (vide “Interações Medicamentosas”).

Sangramento, úlcera e perfuração gastrintestinais, que podem ser fatais, foram reportados com todos os AINES durante qualquer período do tratamento, com ou sem sintomas ou histórico de eventos gastrintestinais graves.

Reações cutâneas graves, algumas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, foram reportadas muito raramente com o uso de AINES. Existe um risco maior da ocorrência destas reações adversas no início do tratamento, a maioria dos casos ocorrendo no primeiro mês.

Assim como para os demais anti-inflamatórios não esteroidais, na presença de doença infecciosa, deve-se notar que as propriedades anti-inflamatória, analgésica e antitérmica do cetoprofeno podem mascarar os sinais habituais de progressão da infecção, como por exemplo, febre.

Em pacientes com testes de função hepática anormais ou com histórico de doença hepática, os níveis de transaminase devem ser avaliados periodicamente, particularmente durante tratamento a longo prazo. Raros casos de icterícia e hepatite foram reportados com o uso de cetoprofeno.

Se ocorrerem distúrbios visuais, tal como visão embaçada, o tratamento com cetoprofeno deve ser descontinuado.

Gravidez e Lactação

O uso de AINES pode prejudicar a fertilidade feminina e não é recomendado em mulheres que estão tentando engravidar. Em mulheres com dificuldade de engravidar ou que estejam sob investigação de infertilidade, deve ser considerada a descontinuação do tratamento com AINES.

Durante o primeiro e segundo trimestres da gestação: não existe evidência de teratogenicidade ou embriotoxicidade em camundongos e ratos. Em coelhos foram relatados leves efeitos de embriotoxicidade provavelmente relacionados à toxicidade materna.

Como a segurança do cetoprofeno em mulheres grávidas não foi avaliada, seu uso deve ser evitado durante o primeiro e segundo trimestres da gravidez.

Durante o terceiro trimestre da gestação: todos os inibidores da síntese de prostaglandinas, inclusive o cetoprofeno, podem induzir toxicidade cardiopulmonar e renal no feto. No final da gravidez, pode ocorrer aumento do tempo de sangramento da mãe e do feto. Portanto, cetoprofeno é contraindicado durante o último trimestre da gravidez.

Lactação: Não existem dados disponíveis sobre a excreção de cetoprofeno no leite humano. O uso de cetoprofeno não é recomendado durante a amamentação.

Categoria de risco na gravidez (1º e 2º trimestre gestacional): C - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Populações especiais

Idosos

É aconselhável reduzir a dose inicial e manter o tratamento na dose mínima eficaz. Um ajuste posológico individual pode ser considerado somente após o desenvolvimento de boa tolerância individual.

A frequência das reações adversas aos AINES é maior em idosos, especialmente sangramento e perfuração gastrintestinais, os quais podem ser fatais.

Crianças

A segurança e eficácia do uso de cetoprofeno supositórios em crianças não foram estabelecidas.

Outros grupos de risco

Deve-se ter cautela quando PROFENID for administrado em pacientes com ou com histórico de úlcera péptica e/ou doença gastrintestinal (colite ulcerativa, doença de Crohn), pois estas condições podem ser exacerbadas.

No início do tratamento, a função renal deve ser cuidadosamente monitorada em pacientes com insuficiência cardíaca, cirrose e nefrose, naqueles que fazem uso de diuréticos, ou em pacientes com insuficiência renal crônica, principalmente se estes pacientes são idosos. Nesses pacientes, a administração do cetoprofeno pode induzir a redução no fluxo sanguíneo renal causada pela inibição da prostaglandina e levar à descompensação renal.

Deve-se ter cautela no uso de cetoprofeno em pacientes com histórico de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca congestiva leve a moderada, uma vez que retenção de líquidos e edema foram relatados após a administração de AINES.

Assim como para os demais anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), deve-se ter cautela no uso de cetoprofeno em pacientes com hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquêmica estabelecida, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular, bem como antes de iniciar um tratamento a longo prazo em pacientes com fatores de risco para doenças cardiovasculares (ex. hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus e em fumantes).

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Os pacientes devem ser advertidos sobre o risco de ocorrência de sonolência, tontura ou convulsão durante o tratamento com cetoprofeno e orientados a não dirigir veículos ou operar máquinas caso estes sintomas ocorram.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações medicamentosas não recomendadas

- Outros anti-inflamatórios não esteroidais, incluindo inibidores seletivos da ciclo-oxigenase 2, e altas dosagens de salicilatos: aumento do risco de ulceração e sangramento gastrintestinais.
- Álcool: risco de efeitos adversos gastrintestinais, incluindo ulceração ou hemorragia; pode aumentar o risco de toxicidade hepática.
- Anticoagulantes (heparina e varfarina) e inibidores da agregação plaquetária (ex. ticlopidina e clopidogrel): aumento do risco de sangramento. Se o tratamento concomitante não puder ser evitado, deve-se realizar cuidadoso monitoramento.
- Lítio: risco de aumento dos níveis plasmáticos de lítio, devido a diminuição da sua excreção pelos rins, podendo atingir níveis tóxicos. Realizar se necessário, um cuidadoso monitoramento dos níveis plasmáticos de lítio e um ajuste posológico do lítio durante e após tratamento com AINEs.
- Outros medicamentos fotossensibilizantes: podem causar efeitos fotossensibilizantes adicionais.
- Metotrexato em doses maiores do que 15 mg/semana: aumento do risco de toxicidade hematológica do metotrexato, especialmente quando administrado em altas doses (> 15 mg/semana), possivelmente relacionado ao deslocamento do metotrexato ligado à proteína e à diminuição do seu clearance renal.
- Colchicina: aumenta o risco de ulceração ou hemorragia gastrintestinal. A inibição da agregação plaquetária promovida por AINEs adicionada aos efeitos da colchicina nos mecanismos de coagulação sanguínea pode aumentar o risco de sangramento em outros locais que não seja o trato gastrintestinal.

Associações medicamentosas que requerem precauções

- Corticosteroides: aumento do risco de ulceração ou sangramento gastrintestinal (vide “Advertências e Precauções”).
- Diuréticos: pacientes utilizando diuréticos, particularmente os desidratados, apresentam maior risco de desenvolvimento de insuficiência renal devido a diminuição do fluxo sanguíneo renal causada pela inibição de prostaglandina. Estes pacientes devem ser reidratados antes do início do tratamento concomitante e a função renal deve ser monitorada quando o tratamento for iniciado (vide “Advertências e Precauções”).
- Inibidores da ECA e antagonistas da angiotensina II: em pacientes com comprometimento da função renal (ex. pacientes desidratados ou pacientes idosos), a coadministração de um inibidor da ECA ou de um antagonista da angiotensina II e de um agente que inibe a ciclo-oxigenase pode promover a deterioração da função renal, incluindo a possibilidade de insuficiência renal aguda.
- Metotrexato em doses menores do que 15 mg/semana: durante as primeiras semanas de tratamento em associação, o hemograma completo deve ser monitorado uma vez por semana. Se houver qualquer alteração da função renal ou se o paciente é idoso, o monitoramento deve ser realizado com maior frequência.
- Pentoxifilina: aumento do risco de sangramento. É necessário realizar um monitoramento clínico e do tempo de sangramento com maior frequência.

Associações medicamentosas a serem consideradas

- Agentes anti-hipertensivos (beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, diuréticos): risco de redução do efeito anti-hipertensivo, por inibição das prostaglandinas vasodilatadoras pelos anti-inflamatórios não esteroidais.
- Trombolíticos: aumento do risco de sangramento.
- Probenecida: a administração concomitante com probenecida pode reduzir acentuadamente o clearance plasmático do cetoprofeno.
- Inibidores seletivos da recaptação de serotonina: aumento do risco de sangramento gastrointestinal.

Exames de laboratório

O uso de cetoprofeno pode interferir na determinação de albumina urinária, sais biliares, 17-cetosteroides e 17-hidroxycorticosteroides que se baseiam na precipitação ácida ou em reação colorimétrica dos grupos carbonil.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

PROFENID Supositórios deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Em dias quentes recomenda-se colocar os supositórios em geladeira ou água fria alguns minutos antes de retirá-los da embalagem.

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

Supositório de coloração branca e ligeiramente translúcida, livre de material estranho.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

PROFENID Supositórios:

1. Em dias quentes é recomendado colocar os supositórios em geladeira ou água fria alguns minutos antes de retirá-los da embalagem.
2. Antes de aplicar o supositório, lave bem às mãos e, se possível, desinfete-as com álcool.
3. Com o dedo polegar e o indicador afaste as nádegas e introduza o supositório na cavidade anal.
4. Comprima suavemente uma nádega contra a outra, durante alguns segundos, para evitar que o supositório volte.

PROFENID Supositórios 100 mg: 1 supositório à noite e outro pela manhã.

Dose máxima diária recomendada: 300 mg.

Populações especiais

- **Crianças:** a segurança e eficácia do uso de cetoprofeno supositórios em crianças ainda não foram estabelecidas.
- **Pacientes com insuficiência renal e idosos:** é aconselhável reduzir a dose inicial e manter estes pacientes com a menor dose eficaz. Um ajuste posológico individual deve ser considerado somente após ter apurado uma boa tolerância individual (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).
- **Pacientes com insuficiência hepática:** estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados e deve-se manter a menor dose eficaz diária (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

Não há estudos dos efeitos de PROFENID Supositório administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Este medicamento não deve ser partido.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($\geq 1/10$).

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$).

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$).

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$).

Reação muito rara ($< 1/10.000$).

Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

A lista a seguir de reações adversas está relacionada a eventos apresentados com o uso de cetoprofeno no tratamento de condições agudas ou crônicas:

Distúrbios no sistema sanguíneo e linfático:

-Rara: anemia hemorrágica

-Desconhecida: agranulocitose, trombocitopenia, aplasia medular, anemia hemolítica, leucopenia.

Distúrbios no sistema imune:

-Desconhecida: reações anafiláticas, incluindo choque.

Distúrbios psiquiátricos:

-Desconhecida: depressão, alucinação, confusão, distúrbios de humor.

Distúrbios no sistema nervoso:

-Incomum: cefaleia, vertigem, sonolência.

-Rara: parestesia.

-Desconhecida: meningite asséptica, convulsões, disgeusia.

Distúrbios visuais:

-Rara: visão embaçada, tal como visão borrada (vide “Advertências e Precauções”).

Distúrbios auditivos e do labirinto:

-Rara: tinido.

Distúrbios cardíacos:

-Desconhecida: exacerbação da insuficiência cardíaca.

Distúrbios vasculares:

-Desconhecida: hipertensão, vasodilatação, vasculite (incluindo vasculite leucocitoclástica).

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:

-Rara: asma.

-Desconhecida: broncoespasmo (principalmente em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao ácido acetilsalicílico e/ou a outros AINEs).

Distúrbios gastrintestinais:

-Comum: dispepsia, náusea, dor abdominal, vômito.

-Incomum: constipação, diarreia, flatulência e gastrite.

-Rara: estomatite, úlcera péptica.

-Desconhecida: exacerbação da colite e doença de Crohn, hemorragia e perfuração gastrintestinais, pancreatite.

Distúrbios hepatobiliares:

-Rara: hepatite, aumento dos níveis das transaminases.

Distúrbios cutâneos e subcutâneos:

-Incomum: erupção cutânea (rash), prurido.

-Desconhecida: reação de fotossensibilidade, alopecia, urticária, angioedema, erupções bolhosas incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantematosa aguda generalizada.

Distúrbios renais e urinários:

-Desconhecida: insuficiência renal aguda, nefrite túbulo-intersticial, síndrome nefrótica e anormalidade nos testes de função renal.

Distúrbios gerais

-Incomum: edema.

Distúrbios do metabolismo e nutrição:

-Desconhecida: hiponatremia.

Investigações:

-Rara: ganho de peso.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas

Casos de superdose foram relatados com doses de até 2,5 g de cetoprofeno. A maioria dos sintomas observados foram benignos e limitados à letargia, sonolência, náusea, vômito e dor epigástrica.

Tratamento

Não existe nenhum antídoto específico para superdose com cetoprofeno. Em caso de suspeita de superdose com supositório, recomenda a realização de clister para tentar remover os supositórios que por ventura ainda não tenham sido absorvidos, devendo-se instituir tratamento sintomático e de suporte visando compensar a desidratação, monitorar a excreção urinária e corrigir a acidose, se presente.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.1300.0271

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP nº 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Sanofi-Aventis de Mexico SA de C.V.

Accueducto Del Alto Lerma nº 2, C.P. 52740

Zona Industrial Ocoyoacac - Estado de México

Importado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

® Marca Registrada

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



IB241014

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/06/2014	0501649/14-5	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	0501649/14-5	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	100 MG SUP RETAL CT STRIP AL/AL X 10
10/02/2015		10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2015		10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2015	8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. Reações adversas	VP/VPS	100 MG SUP RETAL CT STRIP AL/AL X 10

**PROFENID®
(cetoprofeno)**

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Cápsulas
50 mg

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA.
Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

PROFENID®
cetoprofeno

APRESENTAÇÃO

Cápsulas gelatinosas duras 50 mg: embalagem com 24.

USO ORAL. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém 50 mg de cetoprofeno.

Excipientes: lactose monoidratada e estearato de magnésio.

1. INDICAÇÕES

O cetoprofeno possui atividade anti-inflamatória, analgésica e antitérmica e está indicado para o tratamento de:

- Processos reumáticos: artrite reumatoide, espondilite anquilosante, gota, condrocalcinose, reumatismo psoriático, síndrome de Reiter, pseudo-artrite, lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia, periarterite nodosa, osteoartrite, periartrite escápulo-umeral, bursites, capsulites, sinovites, tenossinovites, tendinites, epicondilites;
- Lesões ortopédicas: contusões e esmagamentos, fraturas, entorses, luxações;
- Algias diversas: nevralgia cérvico-braquial, cervicalgia, lombalgia, dor ciática, pós-operatórios diversos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo clínico, aberto, realizado por Addy (1985), avaliou o uso de cetoprofeno na dose de 50 mg 3 vezes ao dia durante o período menstrual, por 3 meses, em 42 mulheres com dismenorreia. Ao final do estudo 95% das mulheres retornaram às suas atividades normais e apresentaram uma boa tolerabilidade ao tratamento.

Estudo realizado por Spongsveen et al (1978) avaliou o uso do cetoprofeno na dose de 50 mg 3 vezes ao dia em pacientes com doenças osteoarticulares crônicas. Esses pacientes foram acompanhados por um período mínimo de 3 meses até 12 meses. O cetoprofeno promoveu melhora clínica na maioria dos pacientes, comprovando sua eficácia dentre os pacientes avaliados. O número de eventos adversos ocorreu em 13% dos pacientes, sendo os eventos gastrintestinais, principalmente a dispepsia, o mais frequente. Entretanto não houve nenhum evento considerado sério.

Karvonen et al (2008) realizaram estudo duplo-cego, randomizado, placebo controlado, com grupos paralelos onde foi avaliado o uso de paracetamol e cetoprofeno no controle de dor pós operatório de 60 pacientes adultos submetidos a prótese total de quadril. O uso de cetoprofeno por via oral, na dose de 300 mg dia, reduziu em 22% o consumo de opioide no 1º dia de pós-operatório.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O cetoprofeno, princípio ativo do PROFENID, é um anti-inflamatório não esteroidal (AINES), derivado do ácido arilcarboxílico, pertencente ao grupo do ácido propiônico dos AINES.

PROFENID possui propriedades anti-inflamatória, antitérmica e apresenta atividade analgésica periférica e central. Inibe a síntese de prostaglandinas e a agregação plaquetária, no entanto, seu mecanismo de ação não está completamente elucidado.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O cetoprofeno é rápida e completamente absorvido pelo trato gastrointestinal. Os níveis plasmáticos máximos são obtidos dentro de 60 a 90 minutos após administração oral. Quando o cetoprofeno é administrado com alimentos, a taxa de absorção diminui, resultando em atraso e redução do pico da concentração (C_{máx}); entretanto, a biodisponibilidade total não é alterada.

Distribuição

O cetoprofeno encontra-se 99% ligado às proteínas plasmáticas. Difunde-se pelo líquido sinovial, tecidos intra-articulares, capsulares, sinoviais e tendinosos e atravessa a barreira placentária e hematoencefálica. A meia-vida de eliminação plasmática é de aproximadamente 2 horas. O volume de distribuição é de aproximadamente 7 L.

Metabolismo

A biotransformação do cetoprofeno é caracterizada por dois principais processos: por hidroxilação e por conjugação com ácido glicurônico, sendo esta a via principal no homem.

A excreção de cetoprofeno na forma inalterada é muito baixa (menos de 1%). Quase toda a dose administrada é excretada na forma de metabólitos na urina, dos quais 65 a 85% da dose administrada são excretados como metabólito glicuronídeo.

Eliminação

Cinquenta por cento (50%) da dose administrada é excretada na urina dentro de 6 horas após a administração do medicamento. Durante 5 dias após a administração oral, aproximadamente 75 a 90% da dose é excretada principalmente pela urina. A excreção fecal é muito pequena (1 a 8%).

Populações especiais

Pacientes idosos: a absorção do cetoprofeno não é modificada; há aumento da meia-vida (3 horas) e diminuição do clearance plasmático e renal.

Pacientes com insuficiência hepática: não ocorrem alterações significativas do clearance plasmático e da meia-vida de eliminação. No entanto, a fração não ligada às proteínas encontra-se aproximadamente duplicada.

Pacientes com insuficiência renal: há diminuição do clearance plasmático e renal e aumento da meia-vida de eliminação relacionados com a severidade da insuficiência renal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

PROFENID Cápsulas não deve ser utilizado nos seguintes casos:

- Pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade ao cetoprofeno, como crises asmáticas ou outros tipos de reações alérgicas ao cetoprofeno, ao ácido acetilsalicílico ou a outros AINES. Nestes pacientes foram relatados casos de reações anafiláticas severas, raramente fatais (vide “Reações Adversas”).
- Pacientes com úlcera péptica/hemorragica, ou com histórico.
- Pacientes com histórico de sangramento ou perfuração gastrointestinal, relacionada ao uso de AINES.
- Pacientes com insuficiência severa cardíaca, hepática e/ou renal.
- Mulheres no terceiro trimestre da gravidez.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência cardíaca, hepática e/ou renal severas.

Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.

Categoria de risco de gravidez (3º trimestre gestacional): D – Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Informe imediatamente seu médico ou cirurgião-dentista em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Embora os AINES possam ser requeridos para o alívio das complicações reumáticas que ocorrem devido ao lúpus eritematoso sistêmico (LES), recomenda-se extrema cautela na sua utilização, uma vez que pacientes com LES podem apresentar predisposição à toxicidade por AINES no sistema nervoso central e/ou renal.

As reações adversas podem ser minimizadas através da administração da dose mínima eficaz e pelo menor tempo necessário para controle dos sintomas.

Deve-se ter cautela em pacientes que fazem uso concomitante de cetoprofeno e medicamentos que possam aumentar o risco de sangramento ou úlcera, como corticosteroides orais, anticoagulantes como a varfarina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina ou agentes antiplaquetários como o ácido acetilsalicílico (vide “Interações Medicamentosas”).

Sangramento, úlcera e perfuração gastrointestinais, que podem ser fatais, foram reportados com todos os AINES durante qualquer período do tratamento, com ou sem sintomas ou histórico de eventos gastrointestinais graves.

Reações cutâneas graves, algumas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, foram reportadas muito raramente com o uso de AINES. Existe um risco maior da ocorrência destas reações adversas no início do tratamento, a maioria dos casos ocorrendo no primeiro mês.

Assim como para os demais AINES, na presença de doença infecciosa, deve-se notar que as propriedades anti-inflamatória, analgésica e antitérmica do cetoprofeno podem mascarar os sinais habituais de progressão da infecção, como por exemplo, febre.

Em pacientes com testes de função hepática anormais ou com histórico de doença hepática, os níveis de transaminase devem ser avaliados periodicamente, particularmente durante tratamento a longo prazo. Raros casos de icterícia e hepatite foram reportados com o uso de cetoprofeno.

Se ocorrerem distúrbios visuais, tal como visão embaçada, o tratamento com cetoprofeno deve ser descontinuado.

Gravidez e Lactação

O uso de AINES pode prejudicar a fertilidade feminina e não é recomendado em mulheres que estão tentando engravidar. Em mulheres com dificuldade de engravidar ou que estejam sob investigação de infertilidade, deve ser considerada a descontinuação do tratamento com AINES.

Durante o primeiro e segundo trimestres da gestação: não existe evidência de teratogenicidade ou embriotoxicidade em camundongos e ratos. Em coelhos foram relatados leves efeitos de embriotoxicidade provavelmente relacionados à toxicidade materna.

Como a segurança do cetoprofeno em mulheres grávidas não foi avaliada, seu uso deve ser evitado durante o primeiro e segundo trimestres da gravidez.

Durante o terceiro trimestre da gestação: todos os inibidores da síntese de prostaglandinas, inclusive o cetoprofeno, podem induzir toxicidade cardiopulmonar e renal no feto. No final da gravidez, pode ocorrer aumento do tempo de sangramento da mãe e do feto. Portanto, cetoprofeno é contraindicado durante o último trimestre da gravidez.

Categoria de risco na gravidez (1º e 2º trimestre gestacional): C - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação: não existem dados disponíveis sobre a excreção de cetoprofeno no leite humano. O uso de cetoprofeno não é recomendado durante a amamentação.

Populações especiais

Idosos

É aconselhável reduzir a dose inicial e manter o tratamento na dose mínima eficaz. Um ajuste posológico individual pode ser considerado somente após o desenvolvimento de boa tolerância individual.

A frequência das reações adversas aos AINES é maior em idosos, especialmente sangramento e perfuração gastrintestinais, os quais podem ser fatais.

Crianças

A segurança e eficácia do uso de cetoprofeno cápsulas em crianças não foram estabelecidas.

Outros grupos de risco

Deve-se ter cautela quando PROFENID for administrado em pacientes que têm ou já tiveram úlcera péptica e/ou doença gastrintestinal (colite ulcerativa, doença de Crohn), pois estas condições podem ser exacerbadas.

No início do tratamento, a função renal deve ser cuidadosamente monitorada em pacientes com insuficiência cardíaca, cirrose e nefrose, naqueles que fazem uso de diuréticos, ou em pacientes com insuficiência renal crônica, principalmente se estes pacientes são idosos. Nesses pacientes, a administração do cetoprofeno pode induzir a redução no fluxo sanguíneo renal causada pela inibição da prostaglandina e levar à descompensação renal.

Deve-se ter cautela no uso de cetoprofeno em pacientes com histórico de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca congestiva leve a moderada, uma vez que retenção de líquidos e edema foram relatados após a administração de AINES.

Assim como para os demais anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), deve-se ter cautela no uso de cetoprofeno em pacientes com hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquêmica estabelecida, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular, bem como antes de iniciar um tratamento a longo prazo em pacientes com fatores de risco para doenças cardiovasculares (ex. hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus e em fumantes).

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Os pacientes devem ser advertidos sobre o risco de ocorrência de sonolência, tontura ou convulsão durante o tratamento com cetoprofeno e orientados a não dirigir veículos ou operar máquinas caso estes sintomas ocorram.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações medicamentosas não recomendadas

- Outros AINES (incluindo inibidores seletivos da ciclo-oxigenase 2) e altas dosagens de salicilatos: aumento do risco de ulceração e sangramento gastrintestinais.
- Álcool: risco de efeitos adversos gastrintestinais, incluindo ulceração ou hemorragia; pode aumentar o risco de toxicidade hepática.
- Anticoagulantes (heparina e varfarina) e inibidores da agregação plaquetária (ex. ticlopidina e clopidogrel): aumento do risco de sangramento. Se o tratamento concomitante não puder ser evitado, deve-se realizar cuidadoso monitoramento.
- Lítio: risco de aumento dos níveis plasmáticos de lítio, devido a diminuição da sua excreção pelos rins, podendo atingir níveis tóxicos. Realizar se necessário, um cuidadoso monitoramento dos níveis plasmáticos de lítio e um ajuste posológico do lítio durante e após tratamento com AINES.
- Outros medicamentos fotossensibilizantes: podem causar efeitos fotossensibilizantes adicionais.
- Metotrexato em doses maiores do que 15 mg/semana: aumento do risco de toxicidade hematológica do metotrexato, especialmente quando administrado em altas doses (> 15 mg/semana), possivelmente relacionado ao deslocamento do metotrexato ligado à proteína e à diminuição do seu clearance renal.
- Colchicina: aumenta o risco de ulceração ou hemorragia gastrintestinal. A inibição da agregação plaquetária promovida por AINES adicionada aos efeitos da colchicina nos mecanismos de coagulação sanguínea pode aumentar o risco de sangramento em outros locais que não seja o trato gastrintestinal.

Associações medicamentosas que requerem precauções

- Corticosteroides: aumento do risco de ulceração ou sangramento gastrintestinal (vide “Advertências e Precauções”).
- Diuréticos: pacientes utilizando diuréticos, particularmente os desidratados, apresentam maior risco de desenvolvimento de insuficiência renal devido à diminuição do fluxo sanguíneo renal causada pela inibição de prostaglandina. Estes pacientes devem ser reidratados antes do início do tratamento concomitante e a função renal deve ser monitorada quando o tratamento for iniciado (vide “Advertências e Precauções”).
- Inibidores da ECA e antagonistas da angiotensina II: em pacientes com comprometimento da função renal (ex. pacientes desidratados ou pacientes idosos), a coadministração de um inibidor da ECA ou de um antagonista da angiotensina II e de um agente que inibe a ciclo-oxigenase pode promover a deterioração da função renal, incluindo a possibilidade de insuficiência renal aguda.
- Metotrexato em doses menores do que 15 mg/semana: durante as primeiras semanas de tratamento em associação, o hemograma completo deve ser monitorado uma vez por semana. Se houver qualquer alteração da função renal ou se o paciente é idoso, o monitoramento deve ser realizado com maior frequência.
- Pentoxifilina: aumento do risco de sangramento. É necessário realizar um monitoramento clínico e do tempo de sangramento com maior frequência.

Associações medicamentosas a serem consideradas

- Agentes anti-hipertensivos (beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, diuréticos): risco de redução do efeito anti-hipertensivo, por inibição das prostaglandinas vasodilatadoras pelos AINES.

- Trombolíticos: aumento do risco de sangramento.
- Probenecida: a administração concomitante com probenecida pode reduzir acentuadamente o clearance plasmático do cetoprofeno.
- Inibidores seletivos da recaptação de serotonina: aumento do risco de sangramento gastrointestinal.

Alimentos

O uso concomitante com alimentos pode retardar a absorção do cetoprofeno, entretanto não foram observadas interações clinicamente significativas.

Exames de laboratório

O uso de cetoprofeno pode interferir na determinação de albumina urinária, sais biliares, 17-cetosteroides e 17-hidroxycorticosteroides que se baseiam na precipitação ácida ou em reação colorimétrica dos grupos carbonil.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

PROFENID cápsulas 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

Cápsula de coloração verde escuro e verde claro, contendo pó branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

As cápsulas devem ser ingeridas sem mastigar, com quantidade suficiente de líquido (aproximadamente ½ a 1 copo), de preferência, durante ou logo após as refeições.

PROFENID Cápsulas 50 mg: 2 cápsulas, 2 vezes ao dia; ou 1 cápsula, 3 vezes ao dia.

Dose máxima diária recomendada: 300 mg.

Populações especiais

- **Crianças:** a segurança e eficácia do uso de cetoprofeno cápsulas em crianças ainda não foram estabelecidas.

- **Pacientes com insuficiência renal e idosos:** é aconselhável reduzir a dose inicial e manter estes pacientes com a menor dose eficaz. Um ajuste posológico individual deve ser considerado somente após ter apurado boa tolerância individual (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

- **Pacientes com insuficiência hepática:** estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados e deve-se manter a menor dose eficaz diária (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

Não há estudos dos efeitos de PROFENID Cápsulas administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($\geq 1/10$).

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$).

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$).

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$).

Reação muito rara ($< 1/10.000$).

Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

A lista a seguir de reações adversas está relacionada a eventos apresentados com o uso de cetoprofeno no tratamento de condições agudas ou crônicas:

Distúrbios no sistema sanguíneo e linfático:

- Rara: anemia hemorrágica
- Desconhecida: agranulocitose, trombocitopenia, aplasia medular, anemia hemolítica, leucopenia.

Distúrbios no sistema imune:

- Desconhecida: reações anafiláticas, incluindo choque.

Distúrbios psiquiátricos:

- Desconhecida: depressão, alucinação, confusão, distúrbios de humor.

Distúrbios no sistema nervoso:

- Incomum: cefaleia, vertigem, sonolência.
- Rara: parestesia.
- Desconhecida: meningite asséptica, convulsões, disgeusia.

Distúrbios visuais:

- Rara: visão embaçada, tal como visão borrada (vide “Advertências e Precauções”).

Distúrbios auditivos e do labirinto:

- Rara: tinido.

Distúrbios cardíacos:

- Desconhecida: exacerbação da insuficiência cardíaca.

Distúrbios vasculares:

- Desconhecida: hipertensão, vasodilatação, vasculite (incluindo vasculite leucocitoclástica).

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:

- Rara: asma.
- Desconhecida: broncoespasmo, principalmente em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao ácido acetilsalicílico e/ou a outros AINES.

Distúrbios gastrintestinais:

- Comum: dispepsia, náusea, dor abdominal, vômito.
- Incomum: constipação, diarreia, flatulência e gastrite.
- Rara: estomatite, úlcera péptica.
- Desconhecida: exacerbação da colite e doença de Crohn, hemorragia e perfuração gastrintestinais, pancreatite.

Distúrbios hepatobiliares:

- Rara: hepatite, aumento dos níveis das transaminases.

Distúrbios cutâneos e subcutâneos:

- Incomum: erupção cutânea (rash), prurido.
- Desconhecida: reação de fotossensibilidade, alopecia, urticária, angioedema, erupções bolhosas incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantematosa aguda generalizada.

Distúrbios renais e urinários:

- Desconhecida: insuficiência renal aguda, nefrite túbulo-intersticial, síndrome nefrótica e anormalidade nos testes de função renal.

Distúrbios gerais:

- Incomum: edema.

Distúrbios do metabolismo e nutrição:

- Desconhecida: hiponatremia.

Investigações:

-Rara: ganho de peso.

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

10. SUPERDOSE**Sintomas**

Casos de superdose foram relatados com doses de até 2,5 g de cetoprofeno. A maioria dos sintomas observados foram benignos e limitados à letargia, sonolência, náusea, vômito e dor epigástrica.

Tratamento

Não existe nenhum antídoto específico para superdose com cetoprofeno. Em caso de suspeita de superdose, recomenda-se lavagem gástrica, devendo-se instituir tratamento sintomático e de suporte visando compensar a desidratação, monitorar a excreção urinária e corrigir a acidose, se presente.

Se ocorrer insuficiência renal, hemodiálise pode ser útil para remover o fármaco circulante.

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

DIZERES LEGAIS**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

MS 1.1300.0271

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP nº 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

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



IB241014

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/06/2014	0501649/14-5	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	0501649/14-5	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	50 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 24
10/02/2015		10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2015		10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2015	8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. Reações adversas	VP/VPS	50 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 24

**PROFENID®
(cetoprofeno)**

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Solução Injetável
50 mg/mL

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA.
Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

PROFENID®
cetoprofeno

APRESENTAÇÃO

Solução injetável 100 mg/2mL: embalagem com 6 ampolas com 2 mL.

USO INTRAMUSCULAR. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Cada ampola (2 mL) contém 100 mg de cetoprofeno.

Excipientes: arginina, álcool benzílico, ácido cítrico anidro e água para injetáveis.

1. INDICAÇÕES

O cetoprofeno é um medicamento anti-inflamatório, analgésico e antitérmico e está destinado ao tratamento de:

- Processos reumáticos: artrite reumatoide, espondilite anquilosante, gota, condrocalcinose, reumatismo psoriático, síndrome de Reiter, pseudo-artrite, lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia, periarterite nodosa, osteoartrite, periartrose escápulo-umeral, bursites, capsulites, sinovites, tenossinovites, tendinites, epicondilites;
- Lesões ortopédicas: contusões e esmagamentos, fraturas, entorses, luxações;
- Algias diversas: nevralgia cervico-braquial, cervicalgia, lombalgia, dor ciática, pós-operatórios diversos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e segurança do cetoprofeno e paracetamol foram comparados para o tratamento da migrânea (enxaqueca) aguda em um estudo randomizado e duplo-cego com 64 pacientes.

Trinta e quatro pacientes receberam cetoprofeno 100 mg por via IM, e 30 pacientes receberam 500 mg de paracetamol por via IM. O alívio parcial ou completo da dor e outros sintomas foi alcançado 15 a 20 minutos após a administração do grupo cetoprofeno e no prazo de 35 minutos no grupo paracetamol. Completo alívio da dor foi alcançado dentro de 30 a 40 minutos após o cetoprofeno em 28 pacientes (82,5%) em comparação com 5 pacientes (17,5%) no grupo de paracetamol. Em seis dos pacientes tratados com cetoprofeno houve necessidade de uma segunda dose para alívio completo da dor durante as 4 horas de tempo de seguimento. Os efeitos colaterais foram raros e mínimos. Estes achados sugerem que o cetoprofeno produziu um benefício estatisticamente significativo no tratamento da migrânea aguda.

Cetoprofeno (KP) foi administrado por via IM a 15 pacientes com artrite crônica no dia seguinte à cirurgia eletiva de articulações (13), ou durante crises de dor extrema (2), resultando em alívio satisfatório da dor, e parecia capaz de substituir os opiáceos. Um novo método de ensaio para Kp plasmático, baseado em cromatografia de gás / massa de alta resolução é descrito fragmentografia é descrito, permitindo a determinação do Kp, mesmo na presença de probenecide. O cetoprofeno foi rapidamente absorvido e os níveis plasmáticos de pico de 10,2 a 18,6 micromol/L foram atingidos em 30 minutos. Probenecide não interferiu com a eliminação de Kp.

Neste estudo duplo-cego 40 pacientes com osteoartrite foram tratados para alívio da dor com cetoprofeno ou com indometacina, ambas por via IM na dosagem de 100 mg/dia por 12 dias. Com ambas as medicações houve melhora significativa da dor, capacidade funcional e a distância que os pacientes estavam aptos a caminhar, enquanto apenas o cetoprofeno reduziu o aumento de tamanho do joelho em pacientes com gonartrite.

Os dois medicamentos apresentaram aproximadamente o mesmo período de latência e a mesma duração de atividade. Cetoprofeno foi perfeitamente tolerada, ao passo que um paciente tratado com indometacina teve o tratamento foi interrompido devido à hipotensão vascular e rash cutâneo. Um aumento significativo da ureia nitrogenada plasmática foi observada somente no grupo de pacientes tratados com indometacina.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O cetoprofeno, princípio ativo do PROFENID, é um anti-inflamatório não esteroidal, derivado do ácido arilcarboxílico, pertencente ao grupo do ácido propiônico dos anti-inflamatórios não esteroidais.

PROFENID IM possui propriedades anti-inflamatória, antitérmica e apresenta atividade analgésica periférica e central. Inibe a síntese de prostaglandinas e a agregação plaquetária, no entanto, seu mecanismo de ação não está completamente elucidado.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

As medidas sucessivas dos níveis plasmáticos após a administração de uma dose terapêutica mostram que o cetoprofeno é rapidamente absorvido. A concentração plasmática máxima é obtida 20 a 30 minutos após administração de injeção intramuscular.

Distribuição

O cetoprofeno encontra-se 99% ligado às proteínas plasmáticas. Difunde-se pelo líquido sinovial, tecidos intra-articulares, capsulares, sinoviais e tendinosos e atravessa a barreira placentária e hematoencefálica. A meia-vida de eliminação plasmática é de aproximadamente 2 horas. O volume de distribuição é de aproximadamente 7 L.

Metabolismo

A biotransformação do cetoprofeno é caracterizada por dois principais processos: por hidroxilação e por conjugação com ácido glicurônico, sendo esta a principal via no homem.

A excreção de cetoprofeno na forma inalterada é muito baixa (menos de 1%). Quase toda a dose administrada é excretada na forma de metabólitos na urina, dos quais 65 a 75% da dose administrada são excretados como metabólito glicuronídeo.

Eliminação

Cinquenta por cento (50%) da dose administrada é excretada na urina dentro de 6 horas após a administração do medicamento. Durante 5 dias após a administração oral, aproximadamente 75 a 90% da dose é excretada principalmente pela urina. A excreção fecal é muito pequena (1 a 8%).

Populações especiais

Pacientes idosos: a absorção do cetoprofeno não é modificada; há aumento da meia-vida (3 horas) e diminuição do clearance plasmático e renal.

Pacientes com insuficiência hepática: não ocorrem alterações significativas do clearance plasmático e da meia-vida de eliminação. No entanto, a fração não ligada às proteínas plasmáticas encontra-se aproximadamente duplicada.

Pacientes com insuficiência renal: há diminuição do clearance plasmático e renal e aumento da meia-vida de eliminação relacionados com a severidade da insuficiência renal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

PROFENID não deve ser utilizado nos seguintes casos:

- Pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade ao cetoprofeno, como crises asmáticas ou outros tipos de reações alérgicas ao cetoprofeno, ao ácido acetilsalicílico ou a outros AINES. Nestes pacientes foram relatados casos de reações anafiláticas severas, raramente fatais (vide “Reações Adversas”).
- Pacientes com úlcera péptica/hemorragica ou histórico.
- Pacientes com histórico de sangramento ou perfuração gastrointestinal, relacionada ao uso de AINES.
- Pacientes com insuficiência severa cardíaca, hepática e/ou renal.
- Mulheres no terceiro trimestre da gravidez.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência cardíaca, hepática e/ou renal severas. Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.

Categoria de risco de gravidez (3º trimestre gestacional): D – Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Informe imediatamente seu médico ou cirurgião-dentista em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Embora os AINES possam ser requeridos para o alívio das complicações reumáticas que ocorrem devido ao lúpus eritematoso sistêmico (LES), recomenda-se extrema cautela na sua utilização, uma vez que pacientes com LES podem apresentar predisposição à toxicidade por AINES no sistema nervoso central e/ou renal.

As reações adversas podem ser minimizadas através da administração da dose mínima eficaz e pelo menor tempo necessário para controle dos sintomas.

Deve-se ter cautela em pacientes que fazem uso concomitante de cetoprofeno e medicamentos que possam aumentar o risco de sangramento ou úlcera, como corticosteroides orais, anticoagulantes como a varfarina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina ou agentes antiplaquetários como o ácido acetilsalicílico (vide “Interações Medicamentosas”).

Sangramento, úlcera e perfuração gastrintestinais, que podem ser fatais, foram reportados com todos os AINES durante qualquer período do tratamento, com ou sem sintomas prévios ou histórico de eventos gastrintestinais graves.

Reações cutâneas graves, algumas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, foram reportadas muito raramente com o uso de AINES. Existe um risco maior da ocorrência destas reações adversas no início do tratamento, a maioria dos casos ocorrendo no primeiro mês.

Assim como para os demais AINES, na presença de doença infecciosa, deve-se notar que as propriedades anti-inflamatória, analgésica e antitérmica do cetoprofeno podem mascarar os sinais habituais de progressão da infecção, como por exemplo, febre.

Em pacientes com testes de função hepática anormais ou com histórico de doença hepática, os níveis de transaminase devem ser avaliados periodicamente, particularmente durante tratamento a longo prazo. Raros casos de icterícia e hepatite foram reportados com o uso de cetoprofeno.

Se ocorrerem distúrbios visuais, tal como visão embaçada, o tratamento com cetoprofeno deve ser descontinuado.

Gravidez e Lactação

O uso de AINES pode prejudicar a fertilidade feminina e não é recomendado em mulheres que estão tentando engravidar. Em mulheres com dificuldade de engravidar ou que estejam sob investigação de infertilidade, deve ser considerada a descontinuação do tratamento com AINES.

Durante o primeiro e segundo trimestres da gestação: não existe evidência de teratogenicidade ou embriotoxicidade em camundongos e ratos. Em coelhos foram relatados leves efeitos de embriotoxicidade provavelmente relacionados à toxicidade materna.

Como a segurança do cetoprofeno em mulheres grávidas não foi avaliada, seu uso deve ser evitado durante o primeiro e segundo trimestres da gravidez.

Durante o terceiro trimestre da gestação: todos os inibidores da síntese de prostaglandinas, inclusive o cetoprofeno, podem induzir toxicidade cardiopulmonar e renal no feto. No final da gravidez, pode ocorrer aumento do tempo de sangramento da mãe e do feto. Portanto, cetoprofeno é contraindicado durante o último trimestre da gravidez.

Não existem dados disponíveis sobre a excreção de cetoprofeno no leite humano. O uso de cetoprofeno não é recomendado durante a amamentação.

Categoria de risco na gravidez (1º e 2º trimestre gestacional): C - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Populações especiais

Idosos

É aconselhável reduzir a dose inicial e manter o tratamento na dose mínima eficaz. Um ajuste posológico individual pode ser considerado somente após o desenvolvimento de boa tolerância individual.

A frequência das reações adversas aos AINES é maior em idosos, especialmente sangramento e perfuração gastrintestinais, os quais podem ser fatais.

Crianças

A segurança e eficácia do uso de PROFENID IM em crianças não foram estabelecidas.

Outros grupos de risco

Deve-se ter cautela quando PROFENID IM for administrado em pacientes que têm ou já teve úlcera péptica ou doença gastrintestinal (colite ulcerativa, doença de Crohn), pois estas condições podem ser exacerbadas.

No início do tratamento, a função renal deve ser cuidadosamente monitorada em pacientes com insuficiência cardíaca, cirrose e nefrose, naqueles que fazem uso de diuréticos, ou em pacientes com insuficiência renal crônica, principalmente se estes pacientes são idosos. Nesses pacientes, a administração do cetoprofeno pode induzir a redução no fluxo sanguíneo renal causada pela inibição da prostaglandina e levar à descompensação renal.

Deve-se ter cautela no uso de cetoprofeno em pacientes com histórico de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca congestiva leve a moderada, uma vez que retenção de líquidos e edema foram relatados após a administração de AINES.

Assim como para os demais anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), deve-se ter cautela no uso de cetoprofeno em pacientes com hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquêmica estabelecida, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular, bem como antes de iniciar um tratamento a longo prazo em pacientes com fatores de risco para doenças cardiovasculares (ex. hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus e em fumantes).

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Os pacientes devem ser advertidos sobre o risco de ocorrência de sonolência, tontura ou convulsão durante o tratamento com cetoprofeno e orientados a não dirigir veículos ou operar máquinas caso estes sintomas ocorram.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações medicamentosas não recomendadas

- Outros AINES (incluindo inibidores seletivos da ciclo-oxigenase 2), e altas dosagens de salicilatos: aumento do risco de ulceração e sangramento gastrintestinais.
- Álcool: risco de efeitos adversos gastrintestinais, incluindo ulceração ou hemorragia; pode aumentar o risco de toxicidade hepática.
- Anticoagulantes (heparina e varfarina) e inibidores da agregação plaquetária (ex. ticlopidina e clopidogrel): aumento do risco de sangramento. Se o tratamento concomitante não puder ser evitado, deve-se realizar cuidadoso monitoramento.
- Lítio: risco de aumento dos níveis plasmáticos de lítio, devido a diminuição da sua excreção renal, podendo atingir níveis tóxicos. Realizar se necessário, um cuidadoso monitoramento dos níveis plasmáticos de lítio e um ajuste posológico do lítio durante e após tratamento com AINES.
- Outros medicamentos fotossensibilizantes: pode causar efeitos fotossensibilizantes adicionais.
- Metotrexato em doses maiores do que 15 mg/semana: aumento do risco de toxicidade hematológica do metotrexato, especialmente quando administrado em altas doses (> 15 mg/semana), possivelmente relacionado ao deslocamento do metotrexato ligado à proteína e à diminuição do seu clearance renal.
- Colchicina: aumenta o risco de ulceração ou hemorragia gastrintestinal. A inibição da agregação plaquetária promovida por AINES adicionada aos efeitos da colchicina nos mecanismos de coagulação sanguínea pode aumentar o risco de sangramento em outros locais que não seja o trato gastrintestinal.

Associações medicamentosas que requerem precauções

- Corticosteroides: aumento do risco de ulceração gastrintestinal ou sangramento (vide “Advertências e Precauções”).
- Diuréticos: pacientes utilizando diuréticos, particularmente os desidratados, apresentam maior risco de desenvolvimento de insuficiência renal secundária devido a diminuição do fluxo sanguíneo renal causada pela inibição de prostaglandina. Estes pacientes devem ser reidratados antes do início do tratamento concomitante e a função renal deve ser monitorada quando o tratamento for iniciado (vide “Advertências e Precauções”).
- Inibidores da ECA e antagonistas da angiotensina II: em pacientes com comprometimento da função renal (ex. pacientes desidratados ou pacientes idosos), a coadministração de um inibidor da ECA ou de um antagonista da angiotensina II e de um agente que inibe a ciclo-oxigenase pode promover a deterioração da função renal, incluindo a possibilidade de insuficiência renal aguda.
- Metotrexato em doses menores do que 15 mg/semana: durante as primeiras semanas de tratamento em associação, o hemograma completo deve ser monitorado uma vez por semana. Se houver qualquer alteração da função renal ou se o paciente é idoso, o monitoramento deve ser realizado com maior frequência.
- Pentoxifilina: aumento do risco de sangramento. É necessário realizar um monitoramento clínico e do tempo de sangramento com maior frequência.

Associações medicamentosas a serem consideradas

- Agentes anti-hipertensivos (beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, diuréticos): risco de redução do efeito anti-hipertensivo por inibição das prostaglandinas vasodilatadoras pelos AINES.
- Trombolíticos: aumento do risco de sangramento.

- Probenecida: a administração concomitante com probenecida pode reduzir acentuadamente o clearance plasmático do cetoprofeno.

- Inibidores seletivos da recaptação de serotonina: aumento do risco de sangramento gastrointestinal.

Exames de laboratório

O uso de cetoprofeno pode interferir na determinação de albumina urinária, sais biliares, 17-cetosteroides e 17-hidroxicorticosteroides que se baseiam na precipitação ácida ou em reação colorimétrica dos grupos carbonil.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

PROFENID IM deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da luz.

Depois de aberto, este medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se houver solução remanescente após o uso, descartar.

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

Solução límpida, incolor, isenta de partículas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

PROFENID IM deve ser administrado somente por via intramuscular.

PROFENID IM deve ser aplicado lentamente e profundamente no quadrante superior externo da nádega e não deve ser misturado com outros medicamentos na mesma seringa. É importante aspirar antes de injetar para assegurar que a ponta da agulha não esteja em um vaso sanguíneo.

Não deve ser administrado em altas doses, ou por períodos prolongados, sem controle médico.

Administração de 1 ampola por via intramuscular, duas ou três vezes ao dia, a critério médico.

Dose máxima diária recomendada: 300 mg.

Populações especiais

- **Crianças:** a segurança e eficácia do uso de PROFENID IM em crianças não foram estabelecidas.

- **Pacientes com insuficiência renal e idosos:** é aconselhável reduzir a dose inicial e manter estes pacientes com a menor dose eficaz. Um ajuste posológico individual deve ser considerado somente após ter apurado boa tolerância individual (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

- **Pacientes com insuficiência hepática:** estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados e deve-se manter a menor dose eficaz diária (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

Não há estudos dos efeitos de PROFENID IM administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intramuscular.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($\geq 1/10$).

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$).

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$).

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$).

Reação muito rara ($< 1/10.000$).

Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

A lista a seguir de reações adversas está relacionada a eventos apresentados com o uso de cetoprofeno no tratamento de condições agudas ou crônicas:

Distúrbios no sistema sanguíneo e linfático:

- Raro: anemia hemorrágica
- Desconhecida: agranulocitose, trombocitopenia, aplasia medular, anemia hemolítica, leucopenia.

Distúrbios no sistema imune:

- Desconhecida: reações anafiláticas, incluindo choque.

Distúrbios psiquiátricos:

- Desconhecida: depressão, alucinação, confusão, distúrbios de humor.

Distúrbios no sistema nervoso:

- Incomum: cefaleia, vertigem, sonolência.
- Raro: parestesia.
- Desconhecida: meningite asséptica, convulsões, disgeusia.

Distúrbios visuais:

- Raro: visão embaçada, tal como visão borrada (vide “Advertências e Precauções”).

Distúrbios auditivos e do labirinto:

- Raro: tinnitus.

Distúrbios cardíacos:

- Desconhecida: exacerbação da insuficiência cardíaca.

Distúrbios vasculares:

- Desconhecida: hipertensão, vasodilatação, vasculite (incluindo vasculite leucocitoclástica).

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:

- Raro: asma.
- Desconhecida: broncoespasmo, principalmente em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao ácido acetilsalicílico e/ou a outros AINES.

Distúrbios gastrintestinais:

- Comum: dispepsia, náusea, dor abdominal, vômito.
- Incomum: constipação, diarreia, flatulência e gastrite.
- Raro: estomatite, úlcera péptica.
- Desconhecida: exacerbação da colite e doença de Crohn, hemorragia e perfuração gastrintestinais, pancreatite.

Distúrbios hepatobiliares:

- Raro: hepatite, aumento dos níveis das transaminases.

Distúrbios cutâneos e subcutâneos:

- Incomum: erupção cutânea (rash), prurido.
- Desconhecida: reação de fotossensibilidade, alopecia, urticária, angioedema, erupções bolhosas incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantematosa aguda generalizada.

Distúrbios renais e urinários:

- Desconhecida: insuficiência renal aguda, anormalidade nos testes da função renal, nefrite túbulo-intersticial e síndrome nefrótica.

Distúrbios gerais e condições no local da administração:

- Incomum: edema.

Distúrbios do metabolismo e nutrição:

- Desconhecida: hiponatremia.

Investigações:

-Raro: ganho de peso.

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

10. SUPERDOSE**Sintomas**

Casos de superdose foram relatados com doses de até 2,5 g de cetoprofeno. A maioria dos sintomas observados foram benignos e limitados à letargia, sonolência, náusea, vômito e dor epigástrica.

Tratamento

Não existe nenhum antídoto específico para superdose com cetoprofeno. Em caso de suspeita de superdose, recomenda-se instituir tratamento sintomático e de suporte visando compensar a desidratação, monitorar a excreção urinária e corrigir a acidose, se presente.

Se ocorrer insuficiência renal, hemodiálise pode ser útil para remover o fármaco circulante.

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

DIZERES LEGAIS**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

MS 1.1300.0271

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

® Marca Registrada

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



IB241014

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/03/2013	0230585/13-2	10458 - MEDICAMENT O NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/03/2013	0230585/13-2	10458 - MEDICAMENT O NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/03/2013		VP/VPS	50 MG/ML SOL INJ IM CX 6 AMP VD AMB X 2 ML
25/06/2014	0501649/14-5	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	0501649/14-5	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	50 MG/ML SOL INJ IM CX 6 AMP VD AMB X 2 ML
10/02/2015		10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2015		10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2015	8. Quais os males que este medicamento pode me causar? I 9. Reações adversas	VP/VPS	50 MG/ML SOL INJ IM CX 6 AMP VD AMB X 2 ML