

BI-PROFENID[®]

(cetoprofeno)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Comprimidos de liberação prolongada de 2 camadas
150 mg

BI-PROFENID®
cetoprofeno

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de liberação prolongada 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 de liberação prolongada 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 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, 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

Flouvat, B et al (1983) estudaram a cinética da liberação do cetoprofeno, a partir da formulação de 150mg em um comprimido de liberação prolongada constituído por duas camadas sobrepostas: uma camada de liberação rápida com 75 mg do cetoprofeno e uma camada gastrorresistente, de liberação prolongada, contendo também 75mg de cetoprofeno, em indivíduos saudáveis do sexo masculino com idade média de 24,9 ($\pm$ 4,1) anos e de peso médio de 75,1 ($\pm$ 9,5) kg. Tal estudo evidenciou que a liberação dos 75mg de cetoprofeno da camada de liberação imediata é boa, atingindo concentrações plasmáticas máximas já em 15 a 30 minutos após a ingestão (C_{max} 15 – 30 min).

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 gastrointestinais, 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.

Referências Bibliográficas

1. Flouvat B, et al. Profil pharmacocinétique d'une formulation à libération prolongée de kétoprofène. Sem Hop. 1983 Dec;59(46):3187-3190.
2. Addy SK, Clinical experience with ketoprofen ("Orudis") in primary dysmenorrhoea. Obstetrics & Gynaecology. 1985: 813-816.
3. Spongsveen, ET AL. an interim report on an open multicentre long-term study of ketoprofen (Orudis) in rheumatic diseases. Rheumatol Rehabil. 1978; Suppl: 71-7
4. Karvonen S, ET AL. Efficacy of Oral Paracetamol and ketoprofen for Pain Management after Major Orthopedic Surgery Methods Find Exp Clin Pharmacol 2008, 30(9): 703-706.
5. Dib M, ET AL. Bi-Profenid Migraine Study Group. Efficacy of oral ketoprofen in acute migraine: a double-blind randomized clinical trial. Neurology. 2002;58(11):1660-5.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O cetoprofeno, princípio ativo do BI-PROFENID, é um anti-inflamatório não esteroidal (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 absorção do comprimido de cetoprofeno com 150 mg constituído por duas camadas de 75 mg sobrepostas foi comparada com a absorção de 150 mg de cetoprofeno na apresentação cápsulas. Concentrações plasmáticas máximas já são observadas em 15 – 30 minutos após a administração do comprimido de dupla camada.

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 aquelas 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_{máx}). 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 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 cardíaca, hepática e/ou renal severas.
- Mulheres no terceiro trimestre da gravidez.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência cardíaca, hepática e/ou renal severas, pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade ao cetoprofeno, ao ácido acetilsalicílico ou a outros AINEs e por pacientes com úlcera péptica/hemorragica, ou com histórico.

Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.

Este medicamento não deve ser utilizado por pacientes que tenham úlcera estomacal.

Este medicamento é contraindicado em caso de suspeita de dengue, pois pode aumentar o risco de sangramentos.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

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.

Reações gastrointestinais:

Deve-se ter cautela em pacientes que fazem uso concomitante de cetoprofeno e medicamentos que possam aumentar o risco de sangramento ou úlcera, como outros AINEs incluindo inibidores de COX-2 (seletivos para ciclooxigenase-2), corticosteroides orais, anticoagulantes como a varfarina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, agentes antiplaquetários como o ácido acetilsalicílico, ou nicorandil (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 cardiovasculares:

Estudos clínicos e dados epidemiológicos sugerem que o uso de AINEs (exceto ácido acetilsalicílico), particularmente em doses elevadas e em tratamentos de longa duração, pode ser associado a um risco aumentado de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral).

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).

Um aumento do risco de eventos trombóticos arteriais tem sido relatado em pacientes tratados com AINEs (exceto ácido acetilsalicílico) para a dor perioperatória decorrente de cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM).

Reações cutâneas:

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.

Erupção fixa à droga (EFD):

Foram relatados casos de erupção fixa à droga (EFD) com BI-PROFENID.

O BI-PROFENID não deve ser reintroduzido em pacientes com histórico de EFD relacionado ao BI-PROFENID.

Síndrome de Hipersensibilidade a Drogas com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS):

Síndrome de Hipersensibilidade a Drogas com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS) foi relatada em pacientes fazendo uso de AINEs como BI-PROFENID. Alguns desses eventos foram fatais ou ameaçaram a vida. Tipicamente, mas não exclusivamente, DRESS apresenta-se com febre, erupções, linfadenopatia, e/ou inchaço da face. Outras manifestações clínicas podem incluir hepatite, nefrite, anormalidades hematológicas, miocardite ou miosite. Às vezes, os sintomas do DRESS podem se assemelhar a uma infecção viral aguda. A eosinofilia está frequentemente presente. Como esse distúrbio é variável em sua apresentação, outros sistemas de órgãos não mencionados aqui podem estar envolvidos. É importante notar que manifestações precoces de hipersensibilidade, como febre ou linfadenopatia, podem estar presentes, mesmo que a erupção não seja evidente. Se tais sinais ou sintomas estiverem presentes, interrompa o uso de BI-PROFENID e avalie o paciente imediatamente.

Mascaramento de sintomas de infecções subjacentes:

BI-PROFENID pode mascarar sintomas de infecção, o que pode levar ao atraso do início do tratamento apropriado e, assim, agravar a infecção. Isso foi observado na pneumonia bacteriana adquirida na comunidade e complicações bacterianas devido a varicela. Quando BI-PROFENID é administrado para febre ou alívio da dor relacionado à infecção, é aconselhável monitorar essa infecção. Em ambientes não hospitalares, o paciente deve consultar um médico se os sintomas persistirem ou piorarem.

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.

Oligodrâmnio/Insuficiência Renal Neonatal

O uso de AINEs, incluindo BI-PROFENID, por volta da 13ª semana de gestação ou mais tarde na gravidez pode causar disfunção renal fetal, levando a oligodrâmnio e, em alguns casos, insuficiência renal neonatal. Esses eventos adversos são observados, em média, após dias a semanas de tratamento, embora oligodrâmnios tenham sido pouco frequentemente relatados com 48 horas após o início dos AINEs.

O oligodrâmnio é frequentemente, mas nem sempre, reversível com a descontinuação do tratamento. As complicações do oligodrâmnio prolongado podem, por exemplo, incluir contraturas dos membros e atraso na maturação pulmonar. Em alguns casos pós-comercialização de insuficiência renal neonatal, foram necessários procedimentos invasivos, como exsanguineotransfusão ou diálise.

Se o tratamento com AINEs for necessário entre a 13ª semana e 30ª semanas de gestação, ele deve ser controlado sob supervisão médica e limitar o uso de BI-PROFENID à menor dose eficaz e duração mais curta possível. Considere o monitoramento por ultrassom do líquido amniótico se o tratamento com BI-PROFENID se estender além de 48 horas. Interrompa BI-PROFENID se ocorrer oligodrâmnio e faça o acompanhamento de acordo com a prática clínica (ver seção “Gravidez e Lactação”).

Risco de Morte Fetal

BI-PROFENID expõe a um risco de morte fetal mesmo após uma única dose, devido à sua toxicidade cardiopulmonar e/ou renal (constrição dos ductos arteriais e a ocorrência de oligodrâmnio).

O tratamento com este medicamento por mais de 7 dias aumenta o risco de ocorrência de graves efeitos renais, cardiovasculares e gastrintestinais.

Este produto contém cetoprofeno, que pode causar reações alérgicas, como a asma, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Atenção: contém 257 mg de lactose por comprimido.

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.

A inibição da síntese de prostaglandina pode afetar negativamente a gravidez e/ou o desenvolvimento do embrião/feto. Dados de estudos epidemiológicos levantam preocupações sobre o aumento do risco de aborto espontâneo e de malformação cardíaca e gastrosquise após o uso de um inibidor da síntese de prostaglandina no início da gravidez. O risco absoluto de malformação cardiovascular foi aumentado de menos de 1% para aproximadamente 1,5%. Acredita-se que o risco aumente com a dose e a duração da terapia. Em animais, a administração de um inibidor da síntese de prostaglandina demonstrou resultar em aumento da perda pré e pós-implantação e letalidade embrionária-fetal.

Além disso, foi relatado um aumento na incidência de várias malformações, inclusive cardiovasculares, em animais que receberam um inibidor da síntese de prostaglandina durante o período organogenético. No entanto, não há evidência de teratogenicidade ou embriotoxicidade observada com o BI-PROFENID em camundongos e ratos, embora tenha sido relatada uma leve embriotoxicidade provavelmente relacionada à toxicidade materna após o uso do BI-PROFENID em coelhos.

Durante o primeiro e o segundo trimestres da gestação:

O uso de BI-PROFENID deve ser evitado durante o primeiro e segundo trimestres da gravidez, a menos que seja claramente necessário. Se for usado BI-PROFENID, a dose deve ser mantida a mais baixa possível e a duração do tratamento a mais curta possível.

Durante o segundo e o terceiro trimestres da gestação:

Toxicidade fetal e neonatal

Durante o segundo e o terceiro trimestres da gravidez, todos os inibidores da síntese de prostaglandinas podem expor o feto à:

- **toxicidade cardiopulmonar (constrição/fechamento prematuro do canal arterial e hipertensão pulmonar), que se resolve após a interrupção do tratamento na maioria dos casos.** O fechamento prematuro dos ductos arteriais e a hipertensão pulmonar podem levar à insuficiência cardíaca fetal ou neonatal direita ou à morte fetal no útero. Este risco é maior e menos provável de ser reversível quando administrado mais próximo ao termo. Este efeito existe mesmo após uma única dose. O monitoramento pré-natal para a constrição do canal arterial deve ser considerado após a exposição ao BI-PROFENID a partir da 13ª semana de gestação. O uso de BI-PROFENID deve ser descontinuado se for detectada constrição do canal arterial.
- **disfunção renal, com oligodrâmnio associado que pode progredir para insuficiência renal e morte fetal no útero.**

O uso de AINEs, incluindo BI-PROFENID, com cerca de 13 semanas de gestação ou mais tarde na gravidez, tem sido associado a casos de disfunção renal fetal levando a oligodrâmnio e, em alguns casos, insuficiência renal neonatal (ver seção “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

No final da gravidez, pode ocorrer aumento do tempo de sangramento da mãe e do feto e inibição das contrações uterinas, resultando em trabalho de parto atrasado ou prolongado.

Portanto, BI-PROFENID é contraindicado durante o último trimestre da gravidez.

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

Lactação

Não existem dados disponíveis sobre a excreção de BI-PROFENID no leite humano. O uso de BI-PROFENID não é recomendado durante a amamentação.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

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 com histórico de 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.

Aumento do risco de fibrilação atrial foi reportado em associação com o uso de AINEs.

Pode ocorrer hipercalemia, especialmente em pacientes com diabetes de base, insuficiência renal e/ou tratamento concomitante com agentes que promovem a hipercalemia (vide “Interações Medicamentosas”). Os níveis de potássio devem ser monitorados sob estas circunstâncias.

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: aumento do risco de sangramento.

- Heparina;
- Antagonistas da vitamina K (como a varfarina);
- Inibidores da agregação plaquetária (tais como ticlopidina, clopidogrel);
- Inibidores da trombina (tais como dabigatrana);
- Inibidores diretos do fator Xa (tais como apixabana, rivaroxabana, edoxabana).

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

- Categorias terapêuticas e medicamentos que podem promover hipercalemia (tais como, sais de potássio, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da ECA e antagonistas da angiotensina II, AINEs, heparinas (de baixo peso molecular ou não fracionada), ciclosporina, tacrolimo e trimetoprima):

O risco de hipercalemia pode aumentar quando os medicamentos mencionados acima são administrados concomitantemente (vide “Advertências e 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.

- Tenofovir: a administração concomitante de fumarato de tenofovir disoproxil e AINEs pode aumentar o risco de insuficiência renal.

- Nicorandil: em pacientes recebendo concomitantemente nicorandil e AINEs há um aumento no risco de complicações severas, tais como ulceração gastrointestinal, perfuração e hemorragia (vide “Advertências e Precauções”).

- Glicosídeos cardíacos: a interação farmacocinética entre o cetoprofeno e a digoxina não foi demonstrada. No entanto, recomenda-se cautela, em particular em pacientes com insuficiência renal, uma vez que os AINEs podem reduzir a função renal e diminuir o “clearance” renal dos glicosídeos cardíacos.

- Ciclosporina: aumento do risco de nefrotoxicidade.

- Tacrolimo: aumento do risco de nefrotoxicidade.

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-hidroxycorticosteroides 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 elipsoidal com 2 camadas (uma com face amarela e outra com face branca), monosssectado na face amarela e liso na 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 esteroideal 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 “Advertências e Precauções” e “Propriedades Farmacocinéticas”).

- **Pacientes com insuficiência hepática:** estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados e deve-se manter a menor dose eficaz diária (vide “Advertências e Precauções” e “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, disgeusia, vertigem.

Distúrbios visuais:

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

Distúrbios auditivos e do labirinto:

-Rara: tinnitus.

Distúrbios cardíacos:

-Desconhecida: exacerbação da insuficiência cardíaca, fibrilação atrial.

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, formação de estenoses semelhantes aos diafragmas intestinais*.

*doença do diafragma intestinal foi reportada em associação com o uso crônico

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, necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantematosa aguda generalizada, Síndrome de Hipersensibilidade à drogas com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS) e erupção fixa à droga (EFD).

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, hipercalemia (vide “Advertências e Precauções” e “Interações Medicamentosas”).

Investigações:

-Rara: ganho de peso.

Infecções e infestações:

-Desconhecida: mascaramento dos sintomas de infecção, o que pode levar ao atraso do início do tratamento apropriado e, assim, agravar a infecção (incluindo pneumonia bacteriana adquirida na comunidade e complicações bacterianas devido a varicela) (vide “Advertências e Precauções”).

Gestação, puerpério e condições perinatais:

- Desconhecida: morte fetal (vide “Advertências e Precauções”).

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

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

Registro: 1.8326.0360

Registrado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

® Marca Registrada

Produzido por:

Opella Healthcare Brazil Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 175 – Suzano – SP

Indústria Brasileira

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



IB120625

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 15/07/2025.

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 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2014	0289567/14-6	10451 - MEDICAMENTO 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	0124562/15-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2015	0124562/15-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2015	VP 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 9. Reações adversas	VP/VPS	150 MG COM AP CT BL AL PLAS INC X 10
17/09/2015	0831608/15-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/11/2014	1005298/14-4	10278 – MEDICAMENTO NOVO – Alteração de texto de bula	18/08/2015	VPS 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas	VPS	150 MG COM AP CT BL AL PLAS INC X 10
			17/09/2015	0831608/15-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/09/2015	VP 2. Como este medicamento funciona? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	150 MG COM AP CT BL AL PLAS INC X 10

							VPS 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações Adversas		
18/12/2015	1103772/15-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2015	1103772/15-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2015	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações Adversas	VP/VPS	150 MG COM AP CT BL AL PLAS INC X 10
01/04/2016	1444938/16-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/04/2016	1444938/16-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/04/2016	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 5. Advertências e precauções	VP/VPS	150 MG COM AP CT BL AL PLAS INC X 10
28/07/2016	2128520/16-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/07/2016	2128520/16-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/07/2016	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS	VP/VPS	150 MG COM AP CT BL AL PLAS INC X 10

							5. Advertências e precauções 6. Interações Medicamentosas 9. Reações Adversas		
09/12/2016	2582008/16-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2016	2582008/16-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2016	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 5. Advertências e precauções	VP/VPS	150 MG COM AP CT BL AL PLAS INC X 10
05/07/2017	1376298/17-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/08/2016	2223911/16-1	1337- MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Correção de Dados na Base - ANVISA	16/01/2017	VP Apresentação e composição 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? VPS Apresentação e composição 7. Cuidados e armazenamento do medicamento	VP/VPS	150 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 10
11/10/2019	2442531/19-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2019	0291524/19-3	1440 - MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	24/06/2019	Dizeres Legais	VP/VPS	150 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 10

			03/10/2019	2324427/19-5	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	03/10/2019			
16/09/2020	3153842/20-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/09/2020	3153842/20-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/09/2020	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? Dizeres Legais VPS 5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas Dizeres Legais	VP/VPS	150 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 10
03/03/2022	0817474/22-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 5. Advertências e precauções	VP/VPS	150 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 10
02/09/2022	4642781/22-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas	VP/VPS	150 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 10

30/05/2023	0548776/23-7	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 5. Advertências e precauções	VP/VPS	150 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 10
16/10/2024	1418199/24-9	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas	VP/VPS	150 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 10
-	-	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9.REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	150 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 10



PROFENID®

(cetoprofeno)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Cápsula gelatinosa dura

50 mg

PROFENID®
cetoprofeno

APRESENTAÇÕES

Cápsulas gelatinosas duras 50 mg: embalagem com 24.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém 50 mg de cetoprofeno.

Excipientes: lactose monoidratada, estearato de magnésio, vermelho de azorrubina¹, azul brilhante¹, amarelo de quinolina¹, amarelo crepúsculo¹ e dióxido de titânio¹.

¹Composição da cápsula.

1. INDICAÇÕES

O cetoprofeno possui atividade anti-inflamatória, analgésica e antitérmica e é 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 cervico-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 gastrointestinais, 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.

Referências Bibliográficas

1. Addy SK, Clinical experience with ketoprofen ("Orudis") in primary dismenorrhoea. Obstetrics & Gynaecology. 1985: 813-816.
2. Spongsveen, ET AL. an interim report on an open multicentre long-term study of ketoprofen (Orudis) in rheumatic diseases. Rheumatol Rehabil. 1978; Suppl: 71-7
3. Karvonen S, ET AL. Efficacy of Oral Paracetamol and ketoprofen for Pain Management after Major Orthopedic Surgery Methods Find Exp Clin Pharmacol 2008, 30(9): 703-706.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O cetoprofeno, princípio ativo do PROFENID, é um anti-inflamatório não esteroide (AINE), 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 “9. 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 cardíaca, hepática e/ou renal severas.
- Mulheres no terceiro trimestre da gravidez.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência cardíaca, hepática e/ou renal severas, pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade ao cetoprofeno, ao ácido acetilsalicílico ou a outros AINEs e por pacientes com úlcera péptica/hemorragica, ou com histórico.

Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.

Este medicamento não deve ser utilizado por pacientes que tenham úlcera estomacal.

Este medicamento é contraindicado em caso de suspeita de dengue, pois pode aumentar o risco de sangramentos.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

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.

Reações gastrointestinais:

Deve-se ter cautela em pacientes que fazem uso concomitante de cetoprofeno e medicamentos que possam aumentar o risco de sangramento ou úlcera, como outros AINEs incluindo inibidores de COX-2 (seletivos de ciclooxigenase-2), corticosteroides orais, anticoagulantes como a varfarina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, agentes antiplaquetários como o ácido acetilsalicílico, ou nicorandil (vide “6. 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 cardiovasculares:

Estudos clínicos e dados epidemiológicos sugerem que o uso de AINEs (exceto ácido acetilsalicílico), particularmente em doses elevadas e em tratamentos de longa duração, pode ser associado a um risco aumentado de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral).

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).

Um aumento do risco de eventos trombóticos arteriais tem sido relatado em pacientes tratados com AINEs (exceto ácido acetilsalicílico), para a dor perioperatória decorrente de cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM).

Reações cutâneas:

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.

Erupção fixa à droga (EFD):

Foram relatados casos de erupção fixa à droga (EFD) com PROFENID.

O PROFENID não deve ser reintroduzido em pacientes com histórico de EFD relacionado ao PROFENID.

Síndrome de Hipersensibilidade a Drogas com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS):

Síndrome de Hipersensibilidade a Drogas com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS) foi relatada em pacientes fazendo uso de AINEs como PROFENID. Alguns desses eventos foram fatais ou ameaçaram a vida. Tipicamente, mas não exclusivamente, DRESS apresenta-se com febre, erupções, linfadenopatia, e/ou inchaço da face. Outras manifestações clínicas podem incluir hepatite, nefrite, anormalidades hematológicas, miocardite ou miosite. Às vezes, os sintomas do DRESS podem se assemelhar a uma infecção viral aguda. A eosinofilia está frequentemente presente. Como esse distúrbio é variável em sua apresentação, outros sistemas de órgãos não mencionados aqui podem estar envolvidos. É importante notar que manifestações precoces de hipersensibilidade, como febre ou linfadenopatia, podem estar presentes, mesmo que a erupção não seja evidente. Se tais sinais ou sintomas estiverem presentes, interrompa o uso de PROFENID e avalie o paciente imediatamente.

Mascaramento de sintomas de infecções subjacentes:

PROFENID pode mascarar sintomas de infecção, o que pode levar ao atraso do início do tratamento apropriado e, assim, agravar a infecção. Isso foi observado na pneumonia bacteriana adquirida na comunidade e complicações bacterianas devido a varicela. Quando PROFENID é administrado para febre ou alívio da dor relacionado à infecção, é aconselhável monitorar essa infecção. Em ambientes não hospitalares, o paciente deve consultar um médico se os sintomas persistirem ou piorarem.

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.

Oligoidrâmnio/Insuficiência Renal Neonatal

O uso de AINEs, incluindo PROFENID, por volta da 13ª semana de gestação ou mais tarde na gravidez pode causar disfunção renal fetal, levando a oligoidrâmnio e, em alguns casos, insuficiência renal neonatal. Esses eventos adversos são observados, em média, após dias a semanas de tratamento, embora oligoidrâmnios tenham sido pouco frequentemente relatados com 48 horas após o início dos AINEs.

O oligoidrâmnio é frequentemente, mas nem sempre, reversível com a descontinuação do tratamento. As complicações do oligoidrâmnio prolongado podem, por exemplo, incluir contraturas dos membros e atraso na maturação pulmonar. Em alguns casos pós-comercialização de insuficiência renal neonatal, foram necessários procedimentos invasivos, como exsanguineotransfusão ou diálise.

Se o tratamento com AINEs for necessário entre a 13ª semana e 30ª semana de gestação, ele deve ser controlado sob supervisão médica e limitar o uso de PROFENID à menor dose eficaz e duração mais curta possível. Considere o monitoramento por ultrassom do líquido amniótico se o tratamento com PROFENID se estender além de 48 horas. Interrompa PROFENID se ocorrer oligoidrâmnio e faça o acompanhamento de acordo com a prática clínica (ver seção “Gravidez e Lactação”).

Risco de morte fetal

PROFENID expõe ao risco de morte fetal mesmo após uma única dose, devido à sua toxicidade cardiopulmonar e/ou renal (constrição dos ductos arteriais e a ocorrência de oligoidrâmnio).

O tratamento com este medicamento por mais de 7 dias aumenta o risco de ocorrência de graves efeitos renais, cardiovasculares e gastrintestinais.

Este produto contém cetoprofeno, que pode causar reações alérgicas, como a asma, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Atenção: Contém lactose.

Atenção: Contém os corantes vermelho de azorrubina, azul brilhante, amarelo de quinolina, amarelo crepúsculo e dióxido de titânio que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

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.

A inibição da síntese de prostaglandina pode afetar negativamente a gravidez e/ou o desenvolvimento do embrião/feto. Dados de estudos epidemiológicos levantam preocupações sobre o aumento do risco de aborto espontâneo e de malformação cardíaca e gastrosquise após o uso de um inibidor da síntese de prostaglandina no início da gravidez. O risco absoluto de malformação cardiovascular foi aumentado de menos de 1% para aproximadamente 1,5%. Acredita-se que o risco aumente com a dose e a duração da terapia. Em animais, a administração de um inibidor da síntese de prostaglandina demonstrou resultar em aumento da perda pré e pós-implantação e letalidade embrionária-fetal.

Além disso, foi relatado um aumento na incidência de várias malformações, inclusive cardiovasculares, em animais que receberam um inibidor da síntese de prostaglandina durante o período organogenético. No entanto, não há evidência de teratogenicidade ou embriotoxicidade observada com o PROFENID em camundongos e ratos, embora tenha sido relatada uma leve embriotoxicidade provavelmente relacionada à toxicidade materna após o uso do PROFENID em coelhos.

Durante o primeiro e o segundo trimestres da gestação:

O uso de PROFENID deve ser evitado durante o primeiro e segundo trimestres da gravidez, a menos que seja claramente necessário. Se for usado PROFENID, a dose deve ser mantida a mais baixa possível e a duração do tratamento a mais curta possível.

Durante o segundo e o terceiro trimestres da gestação:

Toxicidade fetal e neonatal

Durante o segundo e o terceiro trimestres da gravidez, todos os inibidores da síntese de prostaglandinas podem expor o feto à:

- **toxicidade cardiopulmonar (constrição/fechamento prematuro do canal arterial e hipertensão pulmonar), que se resolve após a interrupção do tratamento na maioria dos casos.** O fechamento prematuro dos ductos arteriais e a hipertensão pulmonar podem levar à insuficiência cardíaca fetal ou neonatal direita ou à morte fetal no útero. Este risco é maior e menos provável de ser reversível quando administrado mais próximo ao termo. Esse efeito persiste mesmo após uma única dose. O monitoramento pré-natal para a constrição do canal arterial deve ser considerado após a exposição ao PROFENID a partir da 13ª semana de gestação. O uso de PROFENID deve ser descontinuado se for detectada constrição do canal arterial.
- **disfunção renal, com oligoidrâmnio associado que pode progredir para insuficiência renal e morte fetal no útero.**

O uso de AINEs, incluindo PROFENID, com cerca de 13 semanas de gestação ou mais tarde na gravidez, tem sido associado a casos de disfunção renal fetal levando a oligoidrâmnio e, em alguns casos, insuficiência renal neonatal.

No final da gravidez, pode ocorrer aumento do tempo de sangramento da mãe e do feto e inibição das contrações uterinas, resultando em trabalho de parto atrasado ou prolongado.

Portanto, PROFENID é contraindicado durante o último trimestre da gravidez.

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

Lactação

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

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

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 com histórico de 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.

Aumento do risco de fibrilação atrial foi reportado em associação com o uso de AINEs.

Pode ocorrer hipercalcemia, especialmente em pacientes com diabetes de base, insuficiência renal e/ou tratamento concomitante com agentes que promovem a hipercalcemia (vide “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Os níveis de potássio devem ser monitorados sob estas circunstâncias.

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: aumento do risco de sangramento.

- Heparina;

- Antagonistas da vitamina K (como a varfarina);

- Inibidores da agregação plaquetária (tais como ticlopidina, clopidogrel);

- Inibidores da trombina (tais como dabigatrana);

- Inibidores diretos do fator Xa (tais como apixabana, rivaroxabana, edoxabana).

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 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

- Categorias terapêuticas e medicamentos que podem promover hipercalemia (tais como, sais de potássio, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da ECA e antagonistas da angiotensina II, AINEs, heparinas (de baixo peso molecular ou não fracionada), ciclosporina, tacrolimo e trimetoprima):

O risco de hipercalemia pode aumentar quando os medicamentos mencionados acima são administrados concomitantemente (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

- Corticosteroides: aumento do risco de ulceração ou sangramento gastrointestinal (vide “5. 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 “5. 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.

- Tenofovir: a administração concomitante de fumarato de tenofovir disoproxil e AINEs pode aumentar o risco de insuficiência renal.

- Nicorandil: em pacientes recebendo concomitantemente nicorandil e AINEs há um aumento no risco de complicações severas, tais como ulceração gastrointestinal, perfuração e hemorragia (vide “Advertências e Precauções”).

- Glicosídeos cardíacos: a interação farmacocinética entre o cetoprofeno e a digoxina não foi demonstrada. No entanto, recomenda-se cautela, em particular em pacientes com insuficiência renal, uma vez que os AINEs podem reduzir a função renal e diminuir o “clearance” renal dos glicosídeos cardíacos.

- Ciclosporina: aumento do risco de nefrotoxicidade.

- Tacrolimo: aumento do risco de nefrotoxicidade.

Associações medicamentosas a serem consideradas

- Agentes anti-hipertensivos (ex: 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-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 opaco e verde claro opaco, 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 “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “Propriedades Farmacocinéticas”).
- **Pacientes com insuficiência hepática:** estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados e deve-se manter a menor dose eficaz diária (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “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, vertigem.

Distúrbios visuais:

-Rara: visão embaçada, tal como visão borrada (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Distúrbios auditivos e do labirinto:

-Rara: tinido.

Distúrbios cardíacos:

-Desconhecida: exacerbação da insuficiência cardíaca, fibrilação atrial.

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, formação de estenoses semelhantes aos diafragmas intestinais*.

*doença do diafragma intestinal foi reportada em associação com o uso crônico.

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, necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantematosa aguda generalizada, Síndrome de Hipersensibilidade à Drogas com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS) e erupção fixa à droga (EFD).

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, hipercalemia (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Investigações:

-Rara: ganho de peso.

Infecções e infestações:

-Desconhecida: mascaramento dos sintomas de infecção, o que pode levar ao atraso do início do tratamento apropriado e, assim, agravar a infecção (incluindo pneumonia bacteriana adquirida na comunidade e complicações bacterianas devido a varicela) (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Gestação, puerpério e condições perinatais:

- Desconhecida: morte fetal (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

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

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**

Registro: 1.8326.0360

Registrado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP
CNPJ 10.588.595/0010-92
® Marca Registrada

Produzido por:

Opella Healthcare Brazil Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 175 – Suzano – SP
Indústria Brasileira

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



IB120625

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 15/07/2025.

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	0124562/15-7	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2015	0124562/15-7	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2015	VP 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 9. Reações adversas	VP/VPS	50 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 24
17/09/2015	0831608/15-2	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/09/2015	0831608/15-2	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/09/2015	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações Adversas	VP/VPS	50 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 24
18/12/2015	1103772/15-5	10451 -	18/12/2015	1103772/15-5	10451 -	18/12/2015	VP	VP/VPS	50 MG CAP GEL

		MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações Adversas		DURA CT BL AL PLAS INC X 24
01/04/2016	1444938/16-2	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/04/2016	1444938/16-2	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/04/2016	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 5. Advertências e precauções	VP/VPS	50 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 24
28/07/2016	2128520/16-9	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/07/2016	2128520/16-9	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/07/2016	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 5. Advertências e precauções 6. Interações Medicamentosas 9. Reações Adversas	VP/VPS	50 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 24
09/12/2016	2582008/16-7	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de	09/12/2016	2582008/16-7	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de	09/12/2016	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP/VPS	50 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 24

		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		VPS 5. Advertências e precauções		
11/10/2019	2442531/19-1	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2019	0291524/19-3	1440 - MEDICAMENT O NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	24/06/2019	Dizeres Legais	VP/VPS	50 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 24
			03/10/2019	2324427/19-5	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	03/10/2019			
16/09/2020	3153842/20-8	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/09/2020	3153842/20-8	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/09/2020	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? Dizeres Legais VPS 5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas Dizeres Legais	VP/VPS	50 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 24

03/03/2022	0817474/22-6	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 5. Advertências e precauções	VP/VPS	50 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 24
02/09/2022	4642781/22-6	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas	VP/VPS	50 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 24
30/05/2023	0548776/23-7	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 5. Advertências e precauções	VP/VPS	50 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 24
16/10/2024	1418199/24-9	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 5. Advertências e precauções 9. Reações	VP/VPS	50 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 24

							Adversas		
-	-	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9.REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	50 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 24



PROFENID®

Entérico

(cetoprofeno)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Comprimido revestido de liberação retardada

100 mg

PROFENID® ENTÉRICO
cetoprofeno

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de liberação retardada de 100 mg: embalagem com 20.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de liberação retardada contém 100 mg de cetoprofeno.

Excipientes: lactose monoidratada, amido de milho, dextrina, sacarose, polacrilina potássica, estearato de magnésio, acetato ftalato de polivinila, ácido esteárico, talco, dióxido de titânio, trietilcitrate, amarelo de quinolina laca de alumínio e amarelo crepúsculo laca de alumínio.

1. INDICAÇÕES

O cetoprofeno possui atividade anti-inflamatória, analgésica e antitérmica e é 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;
- Algas diversas: nevralgia cervico-braquial, cervicália, 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 dismenorria. 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 gastrointestinais, 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 como 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.

Referências Bibliográficas

1. Addy SK, Clinical experience with ketoprofen (“Orudis”) in primary dysmenorrhoea. *Obstetrics & Gynaecology*. 1985; 813-816.
2. Spongsveen, ET AL. an interim report on an open multicentre long-term study of ketoprofen (Orudis) in rheumatic diseases. *Rheumatol Rehabil*. 1978; Suppl: 71-7
3. Karvonen S, ET AL. Efficacy of Oral Paracetamol and ketoprofen for Pain Management after Major Orthopedic Surgery Methods Find Exp Clin Pharmacol 2008, 30(9): 703-706.
4. Dib M, ET AL. Bi-Profenid Migraine Study Group. Efficacy of oral ketoprofen in acute migraine: a double-blind randomized clinical trial. *Neurology*. 2002;58(11):1660-5.
5. Schattenkirchner M. Long-term Safety of Ketoprofen in an Elderly Population of Arthritic Patients. *Scand J Rheumatol* 1991;Suppl.91:27-36
6. Toft B, et al. A double-blind, crossover study of a sustained-release tablet of ketoprofen and normal ketoprofen capsules in the treatment of patients with osteoarthritis. *Curr Med Res Opin*. 1985; 9(10):708-712.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

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

PROFENID Entérico 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 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 “9. 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 cardíaca, hepática e/ou renal severas.
- Terceiro trimestre da gravidez.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência cardíaca, hepática e/ou renal severas, pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade ao cetoprofeno, ao ácido acetilsalicílico ou a outros AINEs e por pacientes com úlcera péptica/hemorragica, ou com histórico.

Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.

Este medicamento não deve ser utilizado por pacientes que tenham úlcera estomacal.

Este medicamento é contraindicado em caso de suspeita de dengue, pois pode aumentar o risco de sangramentos.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose e por pessoas com insuficiência de sacarose-isomaltase.

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.

Reações gastrointestinais:

Deve-se ter cautela em pacientes que fazem uso concomitante de cetoprofeno e medicamentos que possam aumentar o risco de sangramento ou úlcera, como outros AINEs incluindo inibidores de COX-2 (seletivos para ciclooxigenase-2), corticosteroides orais, anticoagulantes como a varfarina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, agentes antiplaquetários como o ácido acetilsalicílico, ou nicorandil (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 cardiovasculares:

Estudos clínicos e dados epidemiológicos sugerem que o uso de AINEs (exceto ácido acetilsalicílico), particularmente em doses elevadas e em tratamentos de longa duração, pode ser associado a um risco aumentado de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral).

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).

Um aumento do risco de eventos trombóticos arteriais tem sido relatado em pacientes tratados com AINEs (exceto ácido acetilsalicílico), para a dor perioperatória decorrente de cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM).

Reações cutâneas:

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.

Erupção fixa à droga (EFD):

Foram relatados casos de erupção fixa à droga (EFD) com PROFENID Entérico.

O PROFENID Entérico não deve ser reintroduzido em pacientes com histórico de EFD relacionado ao PROFENID Entérico.

Síndrome de Hipersensibilidade a Drogas com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS):

Síndrome de Hipersensibilidade a Drogas com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS) foi relatada em pacientes fazendo uso de AINEs como PROFENID Entérico. Alguns desses eventos foram fatais ou ameaçaram a vida. Tipicamente, mas não exclusivamente, DRESS apresenta-se com febre, erupções, linfadenopatia, e/ou inchaço da face. Outras manifestações clínicas podem incluir hepatite, nefrite, anormalidades hematológicas, miocardite ou miosite. Às vezes, os sintomas do DRESS podem se assemelhar a uma infecção viral aguda. A eosinofilia está frequentemente presente. Como esse distúrbio é variável em sua apresentação, outros sistemas de órgãos não mencionados aqui podem estar envolvidos. É importante notar que manifestações precoces de hipersensibilidade, como febre ou linfadenopatia, podem estar presentes, mesmo que a erupção não seja evidente. Se tais sinais ou sintomas estiverem presentes, interrompa o uso de PROFENID Entérico e avalie o paciente imediatamente.

Mascaramento de sintomas de infecções subjacentes:

PROFENID Entérico pode mascarar sintomas de infecção, o que pode levar ao atraso do início do tratamento apropriado e, assim, agravar a infecção. Isso foi observado na pneumonia bacteriana adquirida na comunidade e complicações bacterianas devido a varicela. Quando PROFENID Entérico é administrado para febre ou alívio da dor relacionado à infecção, é aconselhável monitorar essa infecção. Em ambientes não hospitalares, o paciente deve consultar um médico se os sintomas persistirem ou piorarem.

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.

Oligodrâmnio/Insuficiência Renal Neonatal

O uso de AINEs, incluindo PROFENID Entérico, por volta da 13ª semana de gestação ou mais tarde na gravidez pode causar disfunção renal fetal, levando a oligodrâmnio e, em alguns casos, insuficiência renal neonatal. Esses eventos adversos são observados, em média, após dias a semanas de tratamento, embora oligodrâmnios tenham sido pouco frequentemente relatados com 48 horas após o início dos AINEs.

O oligodrâmnio é frequentemente, mas nem sempre, reversível com a descontinuação do tratamento. As complicações do oligodrâmnio prolongado podem, por exemplo, incluir contraturas dos membros e atraso na maturação pulmonar. Em alguns casos pós-comercialização de insuficiência renal neonatal, foram necessários procedimentos invasivos, como exsanguineotransfusão ou diálise.

Se o tratamento com AINEs for necessário entre a 13ª semana e 30ª semana de gestação, ele deve ser controlado sob supervisão médica e limitar o uso de PROFENID Entérico à menor dose eficaz e duração mais curta possível. Considere o monitoramento por ultrassom do líquido amniótico se o tratamento com PROFENID Entérico se estender além de 48 horas. Interrompa PROFENID Entérico se ocorrer oligodrâmnio e faça o acompanhamento de acordo com a prática clínica (ver seção “Gravidez e Lactação”).

Risco de Morte Fetal

PROFENID Entérico expõe a um risco de morte fetal mesmo após uma única dose, devido à sua toxicidade cardiopulmonar e/ou renal (constrição dos ductos arteriais e a ocorrência de oligodrâmnio).

O tratamento com este medicamento por mais de 7 dias aumenta o risco de ocorrência de graves efeitos renais, cardiovasculares e gastrintestinais.

Este produto contém cetoprofeno, que pode causar reações alérgicas, como a asma, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, amarelo de quinolina laca de alumínio e amarelo crepúsculo laca de alumínio que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

Atenção: Contém 142 mg de lactose e 42 mg de sacarose por comprimido revestido.

Atenção: Deve ser usado com cautela por portadores de Diabetes.

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.

A inibição da síntese de prostaglandina pode afetar negativamente a gravidez e/ou o desenvolvimento do embrião/feto. Dados de estudos epidemiológicos levantam preocupações sobre o aumento do risco de aborto espontâneo e de malformação cardíaca e gastrosquise após o uso de um inibidor da síntese de prostaglandina no início da gravidez. O risco absoluto de malformação cardiovascular foi aumentado de menos de 1% para aproximadamente 1,5%. Acredita-se que o risco aumente com a dose e a duração da terapia. Em animais, a administração de um inibidor da síntese de prostaglandina demonstrou resultar em aumento da perda pré e pós-implantação e letalidade embrionária-fetal.

Além disso, foi relatado um aumento na incidência de várias malformações, inclusive cardiovasculares, em animais que receberam um inibidor da síntese de prostaglandina durante o período organogenético. No entanto, não há evidência de teratogenicidade ou embriotoxicidade observada com o PROFENID Entérico em camundongos e ratos, embora tenha sido relatada uma leve embriotoxicidade provavelmente relacionada à toxicidade materna após o uso do PROFENID Entérico em coelhos.

Durante o primeiro e o segundo trimestres da gestação:

O uso de PROFENID Entérico deve ser evitado durante o primeiro e segundo trimestres da gravidez, a menos que seja claramente necessário. Se for usado PROFENID Entérico, a dose deve ser mantida a mais baixa possível e a duração do tratamento a mais curta possível.

Durante o segundo e o terceiro trimestres da gestação:

Toxicidade fetal e neonatal

Durante o segundo e o terceiro trimestres da gravidez, todos os inibidores da síntese de prostaglandinas podem expor o feto à:

- **toxicidade cardiopulmonar (constrição/fechamento prematuro do canal arterial e hipertensão pulmonar), que se resolve após a interrupção do tratamento na maioria dos casos.** O fechamento prematuro dos ductos arteriais e a hipertensão pulmonar podem levar à insuficiência cardíaca fetal ou neonatal direita ou à morte fetal no útero. Este risco é maior e menos provável de ser reversível quando administrado mais próximo ao termo. Este efeito existe mesmo após uma única dose. O monitoramento pré-natal para a constrição do canal arterial deve ser considerado após a exposição ao PROFENID Entérico a partir da 13ª semana de gestação. O uso de PROFENID Entérico deve ser descontinuado se for detectada constrição do canal arterial.
- **disfunção renal, com oligoidrâmnio associado que pode progredir para insuficiência renal e morte fetal no útero.**

O uso de AINEs, incluindo PROFENID Entérico, com cerca de 13 semanas de gestação ou mais tarde na gravidez, tem sido associado a casos de disfunção renal fetal levando a oligoidrâmnio e, em alguns casos, insuficiência renal neonatal.

No final da gravidez, pode ocorrer aumento do tempo de sangramento da mãe e do feto e inibição das contrações uterinas, resultando em trabalho de parto atrasado ou prolongado

Portanto, PROFENID Entérico é contraindicado durante o último trimestre da gravidez.

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

Lactação

Não existem dados disponíveis sobre a excreção de PROFENID Entérico no leite humano. O uso de PROFENID Entérico não é recomendado durante a amamentação.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

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 Entérico for administrado em pacientes com histórico de 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.

Aumento do risco de fibrilação atrial foi reportado em associação com o uso de AINEs.

Pode ocorrer hipercalemia, especialmente em pacientes com diabetes de base, insuficiência renal e/ou tratamento concomitante com agentes que promovem a hipercalemia (vide “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Os níveis de potássio devem ser monitorados sob estas circunstâncias.

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: aumento do risco de sangramento.

- Heparina;
- Antagonistas da vitamina K (como a varfarina);
- Inibidores da agregação plaquetária (tais como ticlopidina, clopidogrel);
- Inibidores da trombina (tais como dabigatrana);
- Inibidores diretos do fator Xa (tais como apixabana, rivaroxabana, edoxabana).

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 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

- Categorias terapêuticas e medicamentos que podem promover hipercalemia (tais como, sais de potássio, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da ECA e antagonistas da angiotensina II, AINEs, heparinas (de baixo peso molecular ou não fracionada), ciclosporina, tacrolimo e trimetoprima):

O risco de hipercalemia pode aumentar quando os medicamentos mencionados acima são administrados concomitantemente (vide “5. ADVERTÊNCIAS E 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 “5. 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.

- Tenofovir: a administração concomitante de fumarato de tenofovir disoproxil e AINEs pode aumentar o risco de insuficiência renal.

- Nicorandil: em pacientes recebendo concomitantemente nicorandil e AINEs há um aumento no risco de complicações severas, tais como ulceração gastrointestinal, perfuração e hemorragia (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

- Glicosídeos cardíacos: a interação farmacocinética entre o cetoprofeno e a digoxina não foi demonstrada. No entanto, recomenda-se cautela, em particular em pacientes com insuficiência renal, uma vez que os AINEs podem reduzir a função renal e diminuir o “clearance” renal dos glicosídeos cardíacos.

- Ciclosporina: aumento do risco de nefrotoxicidade.

- Tacrolimo: aumento do risco de nefrotoxicidade.

Associações medicamentosas a serem consideradas

- Agentes anti-hipertensivos (ex: 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-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, com impressão “PE 100” em uma das faces e a outra se apresenta lisa.

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 “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “Propriedades Farmacocinéticas”).

- **Pacientes com insuficiência hepática:** estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados e deve-se manter a menor dose eficaz diária (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “Propriedades Farmacocinéticas”).

Não há estudos dos efeitos de PROFENID Entérico (comprimido revestido de liberação retardada) 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, vertigem.

Distúrbios visuais:

- Rara: visão embaçada, tal como visão borrada (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Distúrbios auditivos e do labirinto:

- Rara: tinido.

Distúrbios cardíacos:

- Desconhecida: exacerbação da insuficiência cardíaca, fibrilação atrial.

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, formação de estenoses semelhantes aos diafragmas intestinais*.

*doença do diafragma intestinal foi reportada em associação com o uso crônico

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, necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantematosa aguda generalizada, Síndrome de Hipersensibilidade à Drogas com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS) e erupção fixa à droga (EFD).

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, hipercalemia (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Investigações:

-Rara: ganho de peso.

Infecções e infestações:

-Desconhecida: mascaramento dos sintomas de infecção, o que pode levar ao atraso do início do tratamento apropriado e, assim, agravar a infecção (incluindo pneumonia bacteriana adquirida na comunidade e complicações bacterianas devido a varicela) (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Gestação, puerpério e condições perinatais:

- Desconhecida: morte fetal (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

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

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**

Registro: 1.8326.0360

Registrado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

®Marca Registrada

Produzido por:

Opella Healthcare Brazil Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 175 – Suzano – SP

Indústria Brasileira

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



IB120625

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 15/07/2025.

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 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/06/2013	0476664/13-4	10458 - MEDICAMENTO 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 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2014	0289567/14-6	10451 - MEDICAMENTO 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	0124562/15-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2015	0124562/15-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2015	VP 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 9. Reações adversas	VP/VPS	100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20
17/09/2015	0831608/15-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de	17/09/2015	0831608/15-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de	17/09/2015	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me	VP/VPS	100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20

		Texto de Bula – RDC 60/12			Texto de Bula – RDC 60/12		causar? VPS 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações Adversas		
18/12/2015	1103772/15-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2015	1103772/15-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2015	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações Adversas	VP/VPS	100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20
01/04/2016	1444938/16-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/04/2016	1444938/16-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/04/2016	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 5. Advertências e precauções	VP/VPS	100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20
28/07/2016	2128520/16-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/07/2016	2128520/16-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/07/2016	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 5. Advertências e	VP/VPS	100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20

							precauções 6. Interações Medicamentosas 9. Reações Adversas		
09/12/2016	2582008/16-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2016	2582008/16-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2016	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento VPS 5. Advertências e precauções	VP/VPS	100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20
05/07/2017	1376298/17-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/08/2016	2223911/16-1	1337- MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Correção de Dados na Base - ANVISA	16/01/2017	VP Apresentação e composição 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? VPS Apresentação e composição 7. Cuidados e armazenamento do medicamento 8. Posologia e Modo de Usar	VP/VPS	100 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS TRANS X 20
11/10/2019	2442531/19-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2019	0291524/19-3	1440 - MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	24/06/2019	Dizeres Legais	VP/VPS	100 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS TRANS X 20

			03/10/2019	2324427/19-5	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	03/10/2019			
16/09/2020	3153842/20-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/09/2020	3153842/20-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/09/2020	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? Dizeres Legais VPS 5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas Dizeres Legais	VP/VPS	100 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS TRANS X 20
03/03/2022	0817474/22-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 5. Advertências e precauções	VP/VPS	100 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS TRANS X 20
02/09/2022	4642781/22-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas	VP/VPS	100 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS TRANS X 20

30/05/2023	0548776/23-7	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 5. Advertências e precauções	VP/VPS	100 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS TRANS X 20
16/10/2024	1418199/24-9	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas	VP/VPS	100 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS TRANS X 20
-	-	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9.REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	100 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS TRANS X 20



PROFENID® Retard

(cetoprofeno)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Comprimido revestido de liberação retardada
200 mg

PROFENID® RETARD
cetoprofeno

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de liberação retardada 200 mg: embalagem com 10.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de liberação retardada contém 200 mg de cetoprofeno.

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

1. INDICAÇÕES

PROFENID Retard possui atividade anti-inflamatória, analgésica e antitérmica e é 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 escapulo-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.

Referências Bibliográficas

1. Schattenkirchner M. Long-term safety of ketoprofen in an elderly population of arthritic patients. Scand J Rheumatol 1991; Supl. 91:27-36
2. Toft B, et al. A double-blind, crossover study of a sustained-release tablet of ketoprofen and normal ketoprofen capsules in the treatment of patients with osteoarthritis. Curr Med Res Opin. 1985; 9(10):708-712

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

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

PROFENID Retard 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 (5a a 12a 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 Retard 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 cardíaca, hepática e/ou renal severas.
- Mulheres no terceiro trimestre da gravidez.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência cardíaca, hepática e/ou renal severas, pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade ao cetoprofeno, ao ácido acetilsalicílico ou a outros AINEs e por pacientes com úlcera péptica/hemorragica, ou com histórico.

Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.

Este medicamento não deve ser utilizado por pacientes que tenham úlcera estomacal.

Este medicamento é contraindicado em caso de suspeita de dengue, pois pode aumentar o risco de sangramentos.

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.

Reações gastrointestinais:

Deve-se ter cautela em pacientes que fazem uso concomitante de cetoprofeno e medicamentos que possam aumentar o risco de sangramento ou úlcera, como outros AINEs incluindo inibidores de COX-2 (seletivos para ciclooxigenase-2), corticosteroides orais, anticoagulantes como a varfarina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, agentes antiplaquetários como o ácido acetilsalicílico, ou nicorandil (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 cardiovasculares:

Estudos clínicos e dados epidemiológicos sugerem que o uso de AINEs (exceto ácido acetilsalicílico), particularmente em doses elevadas e em tratamentos de longa duração, pode ser associado a um risco aumentado de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral).

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).

Um aumento do risco de eventos trombóticos arteriais tem sido relatado em pacientes tratados com AINEs (exceto ácido acetilsalicílico), para a dor perioperatória decorrente de cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM).

Reações cutâneas:

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.

Erupção fixa à droga (EFD):

Foram relatados casos de erupção fixa à droga (EFD) com PROFENID Retard.

O PROFENID Retard não deve ser reintroduzido em pacientes com histórico de EFD relacionado ao PROFENID Retard.

Síndrome de Hipersensibilidade a Drogas com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS):

Síndrome de Hipersensibilidade a Drogas com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS) foi relatada em pacientes fazendo uso de AINEs como PROFENID Retard. Alguns desses eventos foram fatais ou ameaçaram a vida. Tipicamente, mas não exclusivamente, DRESS apresenta-se com febre, erupções, linfadenopatia, e/ou inchaço da face. Outras manifestações clínicas podem incluir hepatite, nefrite, anormalidades hematológicas, miocardite ou miosite. Às vezes, os sintomas do DRESS podem se assemelhar a uma infecção viral aguda. A eosinofilia está frequentemente presente. Como esse distúrbio é variável em sua apresentação, outros sistemas de órgãos não mencionados aqui podem estar envolvidos. É importante notar que manifestações precoces de hipersensibilidade, como febre ou linfadenopatia, podem estar presentes, mesmo que a erupção não seja evidente. Se tais sinais ou sintomas estiverem presentes, interrompa o uso de PROFENID Retard e avalie o paciente imediatamente.

Mascaramento de sintomas de infecções subjacentes:

PROFENID Retard pode mascarar sintomas de infecção, o que pode levar ao atraso do início do tratamento apropriado e, assim, agravar a infecção. Isso foi observado na pneumonia bacteriana adquirida na comunidade e complicações bacterianas devido a varicela. Quando PROFENID Retard é administrado para febre ou alívio da dor relacionado à infecção, é aconselhável monitorar essa infecção. Em ambientes não hospitalares, o paciente deve consultar um médico se os sintomas persistirem ou piorarem.

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.

Oligodrâmnio/Insuficiência Renal Neonatal

O uso de AINEs, incluindo PROFENID Retard, por volta da 13ª semana de gestação ou mais tarde na gravidez pode causar disfunção renal fetal, levando a oligodrâmnio e, em alguns casos, insuficiência renal neonatal. Esses eventos adversos são observados, em média, após dias a semanas de tratamento, embora oligodrâmnios tenham sido pouco frequentemente relatados com 48 horas após o início dos AINEs.

O oligodrâmnio é frequentemente, mas nem sempre, reversível com a descontinuação do tratamento. As complicações do oligodrâmnio prolongado podem, por exemplo, incluir contraturas dos membros e atraso na maturação pulmonar. Em alguns casos pós-comercialização de insuficiência renal neonatal, foram necessários procedimentos invasivos, como exsanguineotransfusão ou diálise.

Se o tratamento com AINEs for necessário entre a 13ª semana e 30ª semana de gestação, ele deve ser controlado sob supervisão médica e limitar o uso de PROFENID Retard à menor dose eficaz e duração mais curta possível. Considere o monitoramento por ultrassom do líquido amniótico se o tratamento com PROFENID Retard se estender além de 48 horas. Interrompa PROFENID Retard se ocorrer oligodrâmnio e faça o acompanhamento de acordo com a prática clínica (ver seção “Gravidez e Lactação”).

Risco de Morte Fetal

PROFENID Retard expõe a um risco de morte fetal mesmo após uma única dose, devido à sua toxicidade cardiopulmonar e/ou renal (constrição dos ductos arteriais e a ocorrência de oligodrâmnio).

O tratamento com este medicamento por mais de 7 dias aumenta o risco de ocorrência de graves efeitos renais, cardiovasculares e gastrintestinais.

Este produto contém cetoprofeno, que pode causar reações alérgicas, como a asma, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Atenção: Contém o corante dióxido de titânio que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

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.

A inibição da síntese de prostaglandina pode afetar negativamente a gravidez e/ou o desenvolvimento do embrião/feto. Dados de estudos epidemiológicos levantam preocupações sobre o aumento do risco de aborto espontâneo e de malformação cardíaca e gastrosquise após o uso de um inibidor da síntese de prostaglandina no início da gravidez. O risco absoluto de malformação cardiovascular foi aumentado de menos de 1% para aproximadamente 1,5%. Acredita-se que o risco aumente com a dose e a duração da terapia. Em animais, a administração de um inibidor da síntese de prostaglandina demonstrou resultar em aumento da perda pré e pós-implantação e letalidade embrionária-fetal.

Além disso, foi relatado um aumento na incidência de várias malformações, inclusive cardiovasculares, em animais que receberam um inibidor da síntese de prostaglandina durante o período organogenético. No entanto, não há evidência de teratogenicidade ou embriotoxicidade observada com o PROFENID Retard em camundongos e ratos, embora tenha sido relatada uma leve embriotoxicidade provavelmente relacionada à toxicidade materna após o uso do PROFENID Retard em coelhos.

Durante o primeiro e o segundo trimestres da gestação:

O uso de PROFENID Retard deve ser evitado durante o primeiro e segundo trimestres da gravidez, a menos que seja claramente necessário. Se for usado PROFENID Retard, a dose deve ser mantida a mais baixa possível e a duração do tratamento a mais curta possível.

Durante o segundo e o terceiro trimestres da gestação:

Toxicidade fetal e neonatal

Durante o segundo e o terceiro trimestres da gravidez, todos os inibidores da síntese de prostaglandinas podem expor o feto à:

- **toxicidade cardiopulmonar (constricção/fechamento prematuro do canal arterial e hipertensão pulmonar), que se resolve após a interrupção do tratamento na maioria dos casos.** O fechamento prematuro dos ductos arteriais e a hipertensão pulmonar podem levar à insuficiência cardíaca fetal ou neonatal direita ou à morte fetal no útero. Este risco é maior e menos provável de ser reversível quando administrado mais próximo ao termo. Este efeito existe mesmo após uma única dose. O monitoramento pré-natal para a constricção do canal arterial deve ser considerado após a exposição ao PROFENID Retard a partir da 13ª semana de gestação. O uso de PROFENID Retard deve ser descontinuado se for detectada constricção do canal arterial.
- **disfunção renal, com oligoidrâmnio associado que pode progredir para insuficiência renal e morte fetal no útero.**

O uso de AINEs, incluindo PROFENID Retard, com cerca de 13 semanas de gestação ou mais tarde na gravidez, tem sido associado a casos de disfunção renal fetal levando a oligoidrâmnio e, em alguns casos, insuficiência renal neonatal.

No final da gravidez, pode ocorrer aumento do tempo de sangramento da mãe e do feto e pode ocorrer inibição das contrações uterinas, resultando em trabalho de parto atrasado ou prolongado.

Portanto, PROFENID Retard é contraindicado durante o último trimestre da gravidez.

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

Lactação

Não existem dados disponíveis sobre a excreção de PROFENID Retard no leite humano. O uso de PROFENID Retard não é recomendado durante a amamentação.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

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 Retard for administrado em pacientes com histórico de 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.

Aumento do risco de fibrilação atrial foi reportado em associação com o uso de AINEs.

Pode ocorrer hipercalcemia, especialmente em pacientes com diabetes de base, insuficiência renal e/ou tratamento concomitante com agentes que promovem a hipercalcemia (vide “Interações Medicamentosas”). Os níveis de potássio devem ser monitorados sob estas circunstâncias.

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 AINE (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: aumento do risco de sangramento.

- Heparina;
- Antagonistas da vitamina K (como a varfarina);
- Inibidores da agregação plaquetária (tais como ticlopidina, clopidogrel);
- Inibidores da trombina (tais como dabigatrana);
- Inibidores diretos do fator Xa (tais como apixabana, rivaroxabana, edoxabana).

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

- Categorias terapêuticas e medicamentos que podem promover hipercalemia (tais como, sais de potássio, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da ECA e antagonistas da angiotensina II, AINEs, heparinas (de baixo peso molecular ou não fracionada), ciclosporina, tacrolimo e trimetoprima):
O risco de hipercalemia pode aumentar quando os medicamentos mencionados acima são administrados concomitantemente (vide “Advertências e 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.

- Tenofovir: a administração concomitante de fumarato de tenofovir disoproxil e AINEs pode aumentar o risco de insuficiência renal.

- Nicorandil: em pacientes recebendo concomitantemente nicorandil e AINEs há um aumento no risco de complicações severas, tais como ulceração gastrointestinal, perfuração e hemorragia (vide “Advertências e Precauções”).

- Glicosídeos cardíacos: a interação farmacocinética entre o cetoprofeno e a digoxina não foi demonstrada. No entanto, recomenda-se cautela, em particular em pacientes com insuficiência renal, uma vez que os AINEs podem reduzir a função renal e diminuir o “clearance” renal dos glicosídeos cardíacos.

- Ciclosporina: aumento do risco de nefrotoxicidade.

- Tacrolimo: aumento do risco de nefrotoxicidade.

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 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 revestido redondo, biconvexo, de coloração branca com a impressão “RPR 110” em uma das faces, a outra se apresenta lisa.

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 “Advertências e Precauções” e “Propriedades Farmacocinéticas”).

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

Não há estudos dos efeitos de PROFENID Retard (comprimido revestido de liberação retardada) 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, vertigem.

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, fibrilação atrial.

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, formação de estenoses semelhantes a diafragmas intestinais*.

*doença do diafragma intestinal foi reportada em associação com o uso crônico

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, necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantematosa aguda generalizada, Síndrome de Hipersensibilidade à Drogas com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS) e erupção fixa à droga (EFD).

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, hipercalemia (vide “Advertências e Precauções” e “Interações Medicamentosas”).

Investigações:

-Rara: ganho de peso.

Infecções e infestações:

-Desconhecida: mascaramento dos sintomas de infecção, o que pode levar ao atraso do início do tratamento apropriado e, assim, agravar a infecção (incluindo pneumonia bacteriana adquirida na comunidade e complicações bacterianas devido a varicela) (vide “Advertências e Precauções”).

Gestação, puerpério e condições perinatais:

- Desconhecida: morte fetal (vide “Advertências e Precauções”).

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

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

Registro: 1.8326.0360

Registrado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

®Marca Registrada

Produzido por:

Opella Healthcare Brazil Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 175 – Suzano – SP
Indústria Brasileira

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



IB120625

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 15/07/2025.

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	200 MG COM DES LENTA CT BL AL PLAS INC X 10
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	200 MG COM DES LENTA CT BL AL PLAS INC X 10
10/02/2015	0124562/15-7	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2015	0124562/15-7	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2015	VP 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 9. Reações adversas	VP/VPS	200 MG COM DES LENTA CT BL AL PLAS INC X 10
17/09/2015	0831608/15-2	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	17/09/2015	0831608/15-2	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	17/09/2015	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	200 MG COM DES LENTA CT BL AL PLAS INC X 10

		– RDC 60/12			– RDC 60/12		VPS 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações Adversas		
18/12/2015	1103772/15-5	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2015	1103772/15-5	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2015	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações Adversas	VP/VPS	200 MG COM DES LENTA CT BL AL PLAS INC X 10
01/04/2016	1444938/16-2	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/04/2016	1444938/16-2	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/04/2016	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 5. Advertências e precauções	VP/VPS	200 MG COM DES LENTA CT BL AL PLAS INC X 10
28/07/2016	2128520/16-9	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/07/2016	2128520/16-9	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/07/2016	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 5. Advertências e precauções 6. Interações Medicamentosas 9. Reações Adversas	VP/VPS	200 MG COM DES LENTA CT BL AL PLAS INC X 10
09/12/2016	2582008/16-7	10451 - MEDICAMENT	09/12/2016	2582008/16-7	10451 - MEDICAMENT	09/12/2016	VP 4. O que devo saber antes de	VP/VPS	200 MG COM DES LENTA CT BL AL

		O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		usar este medicamento VPS 5. Advertências e precauções		PLAS INC X 10
05/07/2017	1376298/17-2	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/08/2016	2223911/16-1	1337- MEDICAMENT O NOVO – Solicitação de Correção de Dados na Base - ANVISA	16/01/2017	VP Apresentação e composição 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? VPS Apresentação e composição 7. Cuidados e armazenamento do medicamento 8. Posologia e Modo de Usar.	VP/VPS	200 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS TRANS X 10
11/10/2019	2442531/19-1	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2019	0291524/19-3	1440 - MEDICAMENT O NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	24/06/2019	Dizeres Legais	VP/VPS	200 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS TRANS X 10
			03/10/2019	2324427/19-5	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	03/10/2019			

16/09/2020	3153842/20-8	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/09/2020	3153842/20-8	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/09/2020	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? Dizeres Legais VPS 5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas Dizeres Legais	VP/VPS	200 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS TRANS X 10
03/03/2022	0817474/22-6	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 5. Advertências e precauções	VP/VPS	200 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS TRANS X 10
02/09/2022	4642781/22-6	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas	VP/VPS	200 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL/AL X 10
30/05/2023	0548776/23-7	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 5. Advertências e precauções	VP/VPS	200 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL/AL X 10

16/10/2024	1418199/24-9	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas	VP/VPS	200 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL/AL X 10
-	-	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9.REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	200 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL/AL X 10



PROFENID®

(cetoprofeno)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Solução injetável

50 mg/mL

PROFENID®
cetoprofeno

APRESENTAÇÕES

Solução injetável 50 mg/mL: 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 à 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 probenecida. O cetoprofeno foi rapidamente absorvido e os níveis plasmáticos de pico de 10,2 a 18,6 micromol/L foram atingidos em 30 minutos. A probenecida 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 interrompido devido à hipotensão vascular e “rash” cutâneo. Um aumento significativo da ureia nitrogenada plasmática foi observado somente no grupo de pacientes tratados com indometacina.

Referências Bibliográficas

1. Karabetsos A, Karachalios G, Bourlinou P, Reppa A, Koutri R, Fotiadou A. Ketoprofen versus paracetamol in the treatment of acute migraine. *Headache*. 1997 Jan;37(1):12-4.
2. Wollheim FA, Stenberg P, Nilsson B, Mellbin G. Clinical and methodological studies on intramuscular ketoprofen in postoperative rheumatic pain. *Eur J Clin Pharmacol*. 1981;20(6):423-5
3. Franchi R, Liverta C, Pollini C, Pontiroli AE. Parenteral administration of ketoprofen in osteoarthritis: a double-blind trial versus the N-methyl-d-glucamine salt of indomethacin. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1979;(26):1-7.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O cetoprofeno, princípio ativo do PROFENID IM, é um anti-inflamatório não esteroide, 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 IM 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 “9. REAÇÕES ADVERSAS”).
- Pacientes com úlcera péptica/hemorragica ou histórico.
- Pacientes com histórico de sangramento ou perfuração gastrointestinal, relacionada ao uso de AINEs.
- Paciente com hemorragia gastrointestinal, cerebrovascular ou qualquer outra hemorragia.
- Hemostasia ou terapia anticoagulante em curso (contraindicação relacionada com a via intramuscular)
- 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, pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade ao cetoprofeno, ao ácido acetilsalicílico ou a outros AINEs e por pacientes com úlcera péptica/hemorragica ou histórico.

Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.

Este medicamento não deve ser utilizado por pacientes que tenham úlcera estomacal.

Este medicamento é contraindicado em caso de suspeita de dengue, pois pode aumentar o risco de sangramentos.

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.

Reações gastrointestinais:

Deve-se ter cautela em pacientes que fazem uso concomitante de cetoprofeno e medicamentos que possam aumentar o risco de sangramento ou úlcera, como outros AINEs incluindo inibidores de COX-2 (seletivos de cicloxigenase-2), corticosteroides orais, anticoagulantes como a varfarina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, agentes antiplaquetários como o ácido acetilsalicílico, ou nicorandil (vide “6. 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 prévios ou histórico de eventos gastrointestinais graves.

Reações cardiovasculares:

Estudos clínicos e dados epidemiológicos sugerem que o uso de AINEs (exceto ácido acetilsalicílico), particularmente em doses elevadas e em tratamentos de longo prazo, pode ser associado a um risco aumentado de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral).

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).

Um aumento do risco de eventos trombóticos arteriais tem sido relatado em pacientes tratados com AINEs não-ácido acetilsalicílico para a dor perioperatória decorrente de cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM).

Reações cutâneas:

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.

Mascaramento de sintomas de infecções subjacentes:

PROFENID IM pode mascarar sintomas de infecção, o que pode levar ao atraso do início do tratamento apropriado e, assim, agravar a infecção. Isso foi observado na pneumonia bacteriana adquirida na comunidade e complicações bacterianas devido a varicela. Quando PROFENID IM é administrado para febre ou alívio da dor relacionado à infecção, é aconselhável monitorar essa infecção. Em ambientes não hospitalares, o paciente deve consultar um médico se os sintomas persistirem ou piorarem.

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.

Síndrome de Hipersensibilidade à Drogas com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS):

Síndrome de Hipersensibilidade à Drogas com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS) foi relatada em pacientes fazendo uso de AINEs como PROFENID IM. Alguns desses eventos foram fatais ou ameaçaram a vida. Tipicamente DRESS, mas não exclusivamente, apresenta-se com febre, erupções, linfadenopatia, e/ou inchaço da face. Outras manifestações clínicas podem incluir hepatite, nefrite, anormalidades hematológicas, miocardite ou miosite. Às vezes, os sintomas do DRESS podem se assemelhar a uma infecção viral aguda. A eosinofilia está frequentemente presente. Como esse distúrbio é variável em sua apresentação, outros sistemas de órgãos não mencionados aqui podem estar envolvidos. É importante notar que manifestações precoces de hipersensibilidade, como febre ou linfadenopatia, podem estar presentes, mesmo que a erupção não seja evidente. Se tais sinais ou sintomas estiverem presentes, interrompa o uso de PROFENID IM e avalie o paciente imediatamente.

Erupção fixa à droga (EFD)

Foram relatados casos de erupção fixa à droga (EFD) com PROFENID IM.

PROFENID IM não deve ser reintroduzido em pacientes com histórico de EFD relacionado ao PROFENID IM.

Oligodrâmnio/Insuficiência Renal Neonatal

O uso de AINEs, incluindo PROFENID IM, por volta da 13ª semana de gestação ou mais tarde na gravidez pode causar disfunção renal fetal, levando a oligodrâmnio e, em alguns casos, insuficiência renal neonatal. Esses eventos adversos são observados, em média, após dias a semanas de tratamento, embora oligodrâmnios tenham sido pouco frequentemente relatados com 48 horas após o início dos AINEs.

O oligodrâmnio é frequentemente, mas nem sempre, reversível com a descontinuação do tratamento. As complicações do oligodrâmnio prolongado podem, por exemplo, incluir contraturas dos membros e atraso na maturação pulmonar. Em alguns casos pós-comercialização de insuficiência renal neonatal, foram necessários procedimentos invasivos, como exsanguineotransfusão ou diálise.

Se o tratamento com AINEs for necessário entre a 13ª e 30ª semana de gestação, ele deve ser controlado sob supervisão médica e limitar o uso de PROFENID IM à menor dose eficaz e duração mais curta possível. Considere o monitoramento por ultrassom do líquido amniótico se o tratamento com PROFENID IM se

estender além de 48 horas. Interrompa PROFENID IM se ocorrer oligoidrânio e faça o acompanhamento de acordo com a prática clínica (ver item “Gravidez e Lactação”).

Risco de morte fetal

PROFENID expõe ao risco de morte fetal mesmo após uma única dose, devido à sua toxicidade cardiopulmonar e/ou renal (constrição dos ductos arteriais e a ocorrência de oligoidrânio).

O tratamento com este medicamento por mais de 7 dias aumenta o risco de ocorrência de graves efeitos renais, cardiovasculares e gastrintestinais

Este produto contém cetoprofeno, que pode causar reações alérgicas, como a asma, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

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.

A inibição da síntese de prostaglandinas pode afetar negativamente a gravidez e/ou o desenvolvimento do embrião/feto. Dados de estudos epidemiológicos sugerem um risco aumentado de aborto espontâneo e de malformação cardíaca e gastrosquise após o uso de um inibidor da síntese de prostaglandina no início da gravidez. O risco absoluto de malformação cardiovascular foi aumentado de menos de 1% para aproximadamente 1,5%. Acredita-se que o risco aumente com a dose e a duração da terapia. Em animais, foi demonstrado que a administração de um inibidor da síntese de prostaglandina resulta em aumento da perda pré e pós-implantação e letalidade embrionária-fetal.

Além disso, foi relatado um aumento na incidência de várias malformações, inclusive cardiovasculares, em animais que receberam um inibidor da síntese de prostaglandina durante o período organogenético. No entanto, não há evidência de teratogenicidade ou embriotoxicidade observada com o PROFENID IM em camundongos e ratos, embora tenha sido relatada uma leve embriotoxicidade provavelmente relacionada à toxicidade materna após o uso do PROFENID IM em coelhos.

Durante o primeiro e o segundo trimestres da gestação:

O uso de cetoprofeno durante o primeiro e o segundo trimestres da gravidez deve ser evitado, a menos que seja claramente necessário. Se PROFENID IM for usado, a dose deve ser mantida a mais baixa possível e a duração do tratamento a mais curta possível.

Durante o segundo e o terceiro trimestres da gestação:

Toxicidade fetal e neonatal

Durante o segundo e o terceiro trimestres da gravidez, todos os inibidores da síntese de prostaglandinas podem expor o feto a:

- **toxicidade cardiopulmonar (constrição/fechamento prematuro do canal arterial e hipertensão pulmonar), que se resolve após a interrupção do tratamento na maioria dos casos.** O fechamento prematuro dos ductos arteriais e a hipertensão pulmonar podem levar à insuficiência cardíaca fetal ou neonatal direta ou à morte fetal no útero. Este risco é maior e menos provável de ser reversível quando administrado mais próximo ao termo. Esse efeito persiste mesmo após uma única dose. O monitoramento pré-natal para constrição do canal arterial deve ser considerado após a exposição ao PROFENID IM a partir da 13ª semana de gestação. PROFENID IM deve ser descontinuado se for detectada constrição do canal arterial.
- **disfunção renal, com oligoidrânio associado que pode progredir para insuficiência renal e morte fetal no útero.**

O uso de AINEs, incluindo PROFENID IM, com cerca de 13 semanas de gestação ou mais tarde na gravidez, tem sido associado a casos de disfunção renal fetal levando a oligoidrânio e, em alguns casos, insuficiência renal neonatal (ver seção “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

No final da gravidez, pode ocorrer aumento do tempo de sangramento da mãe e do feto e inibição das contrações uterinas, resultando em trabalho de parto atrasado ou prolongado.

Portanto, o PROFENID IM é contraindicado durante o último trimestre da gravidez.

Lactação

Não existem dados disponíveis sobre a excreção de PROFENID IM no leite humano. O uso de PROFENID IM não é recomendado durante a amamentação.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

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

Fertilidade

O uso de PROFENID IM pode prejudicar a fertilidade feminina e não é recomendado para mulheres que estão tentando conceber. Em mulheres que têm dificuldade para engravidar ou que estão passando por investigações de infertilidade, deve-se considerar a interrupção do PROFENID IM.

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 com histórico de 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.

Aumento do risco de fibrilação atrial foi reportado em associação com o uso de AINEs.

Pode ocorrer hipercalcemia, especialmente em pacientes com diabetes de base, insuficiência renal e/ou tratamento concomitante com agentes que promovem a hipercalcemia (vide “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Os níveis de potássio devem ser monitorados sob estas circunstâncias.

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 contém álcool benzílico, que pode ser tóxico, principalmente para recém-nascidos e crianças de até 3 anos.

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: aumento do risco de sangramento.

- Heparina;
- Antagonistas da vitamina K (como a varfarina);
- Inibidores da agregação plaquetária (tais como ticlopidina, clopidogrel);
- Inibidores da trombina (tais como dabigatrana);
- Inibidores diretos do fator Xa (tais como apixabana, rivaroxabana, edoxabana).

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

- Categorias terapêuticas e medicamentos que podem promover hipercalemia (tais como, sais de potássio, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da ECA e antagonistas da angiotensina II, AINEs, heparinas (de baixo peso molecular ou não fracionada), ciclosporina, tacrolimo e trimetoprima):

O risco de hipercalemia pode aumentar quando os medicamentos mencionados acima são administrados concomitantemente (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

- Corticosteroides: aumento do risco de ulceração gastrintestinal ou sangramento (vide “5. 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 “5. 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.
- Tenofovir: a administração concomitante de fumarato de tenofovir disoproxil e AINEs pode aumentar o risco de insuficiência renal.
- Nicorandil: em pacientes recebendo concomitantemente nicorandil e AINEs há um aumento no risco de complicações severas, tais como ulceração gastrointestinal, perfuração e hemorragia (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).
- Glicosídeos cardíacos: a interação farmacocinética entre o cetoprofeno e a digoxina não foi demonstrada. No entanto, recomenda-se cautela, em particular em pacientes com insuficiência renal, uma vez que os AINEs podem reduzir a função renal e diminuir o “clearance” renal dos glicosídeos cardíacos.
- Ciclosporina: aumento do risco de nefrotoxicidade.
- Tacrolimo: aumento do risco de nefrotoxicidade.

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-hidroxycorticosteroides 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 proteger 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 a levemente amarelada com ligeiro odor característico.

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 “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “Propriedades Farmacocinéticas”).

- **Pacientes com insuficiência hepática:** estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados e deve-se manter a menor dose eficaz diária (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “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, insuficiência da medula óssea.

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, vertigem.

Distúrbios visuais:

-Raro: visão embaçada, tal como visão borrada (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Distúrbios auditivos e do labirinto:

-Raro: tinnitus.

Distúrbios cardíacos:

-Desconhecida: exacerbação da insuficiência cardíaca, fibrilação atrial.

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, formação de estenoses semelhantes aos diafragmas intestinais*.

*doença do diafragma intestinal foi reportada em associação com o uso crônico.

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, necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantematosa aguda generalizada, Síndrome de Hipersensibilidade à Drogas com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS) e erupção fixa à droga (EFD).

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.

-Desconhecida: reações no local da injeção incluindo Embolia Cútis Medicamentosa (Síndrome de Nicolau).

Distúrbios do metabolismo e nutrição:

-Desconhecida: hiponatremia, hipercalcemia (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Investigações:

-Raro: ganho de peso.

Infecções e infestações:

-Desconhecida: mascaramento dos sintomas de infecção, o que pode levar ao atraso do início do tratamento apropriado e, assim, agravar a infecção (incluindo pneumonia bacteriana adquirida na comunidade e complicações bacterianas devido a varicela) (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Gestação, puerpério e condições perinatais:

- Desconhecida: morte fetal (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

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

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**

Registro: 1.8326.0360

Registrado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

®Marca registrada

Produzido por:

Opella Healthcare Brazil Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 175 – Suzano – SP

Indústria Brasileira

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



IB091125

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 23/10/2025.

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	NA	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	0124562/15-7	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2015	0124562/15-7	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2015	VP 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 9. Reações adversas	VP/VPS	50 MG/ML SOL INJ IM CX 6 AMP VD AMB X 2 ML
17/09/2015	0831608/15-2	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/09/2015	0831608/15-2	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/09/2015	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS	VP/VPS	50 MG/ML SOL INJ IM CX 6 AMP VD AMB X 2 ML

							4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações Adversas		
18/12/2015	1103772/15-5	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2015	1103772/15-5	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2015	VP 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 9. Reações Adversas	VP/VPS	50 MG/ML SOL INJ IM CX 6 AMP VD AMB X 2 ML
01/04/2016	1444938/16-2	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/04/2016	1444938/16-2	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/04/2016	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções	VP/VPS	50 MG/ML SOL INJ IM CX 6 AMP VD AMB X 2 ML
28/07/2016	2128520/16-9	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/07/2016	2128520/16-9	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/07/2016	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 5. Advertências e precauções 6. Interações Medicamentosas 9. Reações Adversas	VP/VPS	50 MG/ML SOL INJ IM CX 6 AMP VD AMB X 2 ML
09/12/2016	2582008/16-7	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2016	2582008/16-7	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2016	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 5. Advertências e precauções	VP/VPS	50 MG/ML SOL INJ IM CX 6 AMP VD AMB X 2 ML

11/10/2019	2442531/19-1	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2019	0291524/19-3	1440 - MEDICAMENT O NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	24/06/2019	Dizeres Legais	VP/VPS	50 MG/ML SOL INJ IM CX 6 AMP VD AMB X 2 ML
			03/10/2019	2324427/19-5	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	03/10/2019			
16/09/2020	3153842/20-8	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/09/2020	3153842/20-8	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/09/2020	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? Dizeres Legais VPS 5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas Dizeres Legais	VP/VPS	50 MG/ML SOL INJ IM CX 6 AMP VD AMB X 2 ML
03/03/2022	0817474/22-6	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	VP 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? VPS 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções	VP/VPS	50 MG/ML SOL INJ IM CX 6 AMP VD AMB X 2 ML

							7. Cuidados de armazenamento do medicamento		
02/09/2022	4642781/22-6	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas	VP/VPS	50 MG/ML SOL INJ IM CX 6 AMP VD AMB X 2 ML
30/05/2023	0548776/23-7	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 5. Advertências e precauções	VP/VPS	50 MG/ML SOL INJ IM CX 6 AMP VD AMB X 2 ML
16/10/2024	1418199/24-9	10451 - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas	VP/VPS	50 MG/ML SOL INJ IM CX 6 AMP VD AMB X 2 ML

15/07/2025	0917883/25-0	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9.REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	50 MG/ML SOL INJ IM CX 6 AMP VD AMB X 2 ML
-	-	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	50 MG/ML SOL INJ IM CX 6 AMP VD AMB X 2 ML



PROFENID®

(cetoprofeno)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Solução oral

20 mg/mL

PROFENID®
cetoprofeno

APRESENTAÇÕES

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 é indicado para o tratamento de:

- Processos reumáticos: artrite reumatoide, espondilite anquilosante, gota, condrocalcinose, reumatismo psoriático, síndrome de Reiter, pseudoartrite, lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia, periartrose nodosa, osteoartrite, periartrose escapulo-umeral, bursites, capsulites, sinovites, tenossinovites, tendinites, epicondilites;
- Lesões ortopédicas: contusões e esmagamentos, fraturas, entorses, luxações;
- Algas diversas: nevralgia cervico-braquial, cervicália, lombalgia, dor ciática, pós-operatórios diversos;
- Processos otorrinolaringológicos: sinusites, otites, faringites, laringites, amigdalites;
- Processos ginecológicos: anexites, parametrites, endometrites, dismenorreia;
- 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 dismenorreia. 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 (1-9 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 (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 300 mg dia, reduziu em 22% o consumo de opioide no 1º dia de pós-operatório (KARVONEN, 2008).

Referências Bibliográficas

1. Addy SK, Clinical experience with ketoprofen (“Orudis”) in primary dysmenorrhoea. *Obstetrics & Gynaecology*. 1985; 813-816.
2. Barbieri AL. Estudo duplo-cego comparativo entre cetoprofenato de sódio (gotas) e placebo em amidalites agudas de pacientes pediátricos. *Pediatria Moderna*. 1987; 22(8):292-296.
3. Kokki H, ET AL. The feasibility of pain treatment at home after adenoidectomy with ketoprofen tablets in small children. *Paediatric Anaesthesia*, 2000; 10: 531-535.
4. Spongsveen, ET AL. An interim report on an open multicentre long-term study of ketoprofen (Orudis) in rheumatic diseases. *Rheumatol Rehabil*. 1978; Suppl:71-7.
5. Karvonen S, ET AL. Efficacy of Oral Paracetamol and Ketoprofen for Pain Management after Major Orthopedic Surgery. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2008, 30(9): 703-706.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O cetoprofeno, princípio ativo do PROFENID Gotas, é um anti-inflamatório não esteroidal (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 hematoencefálica. 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 “9. 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 cardíaca, hepática ou renal severas.
- Mulheres no terceiro trimestre da gravidez.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência cardíaca, hepática ou renal severas, pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade ao cetoprofeno, ao ácido acetilsalicílico ou a outros AINEs e por pacientes com úlcera péptica/hemorrágica, ou com histórico.

Este medicamento é contraindicado para menores de 1 ano.

Este medicamento não deve ser utilizado por pacientes que tenham úlcera estomacal.

Este medicamento é contraindicado em caso de suspeita de dengue, pois pode aumentar o risco de sangramentos.

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.

Reações gastrointestinais:

Deve-se ter cautela em pacientes que fazem uso concomitante de cetoprofeno e medicamentos que possam aumentar o risco de sangramento ou úlcera, como outros AINEs incluindo inibidores de COX-2 (seletivos de cicloxigenase-2), corticosteroides orais, anticoagulantes como a varfarina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, agentes antiplaquetários como o ácido acetilsalicílico ou nicorandil (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 cardiovasculares:

Estudos clínicos e dados epidemiológicos sugerem que o uso de AINEs (exceto ácido acetilsalicílico), particularmente em doses elevadas e em tratamentos de longo prazo, pode ser associado a um risco aumentado de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral).

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).

Um aumento do risco de eventos trombóticos arteriais tem sido relatado em pacientes tratados com AINEs (exceto ácido acetilsalicílico) para a dor perioperatória decorrente de cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM).

Reações cutâneas:

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.

Erupção fixa à droga (EFD)

Foram relatados casos de erupção fixa à droga (EFD) com PROFENID Gotas.

PROFENID Gotas não deve ser reintroduzido em pacientes com histórico de EFD relacionado ao PROFENID Gotas.

Síndrome de Hipersensibilidade à Drogas com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS):

Síndrome de Hipersensibilidade à Drogas com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS) foi relatada em pacientes fazendo uso de AINEs como PROFENID Gotas. Alguns desses eventos foram fatais ou ameaçaram a vida. Tipicamente DRESS, mas não exclusivamente, apresenta-se com febre, erupções, linfadenopatia, e/ou inchaço da face. Outras manifestações clínicas podem incluir hepatite, nefrite, anormalidades hematológicas, miocardite ou miosite. Às vezes, os sintomas do DRESS podem se assemelhar a uma infecção viral aguda. A eosinofilia está frequentemente presente. Como esse distúrbio é variável em sua apresentação, outros sistemas de órgãos não mencionados aqui podem estar envolvidos. É importante notar que manifestações precoces de hipersensibilidade, como febre ou linfadenopatia, podem estar presentes, mesmo que a erupção não seja evidente. Se tais sinais ou sintomas estiverem presentes, interrompa o uso de PROFENID Gotas e avalie o paciente imediatamente.

Mascaramento de sintomas de infecções subjacentes:

PROFENID Gotas pode mascarar sintomas de infecção, o que pode levar ao atraso do início do tratamento apropriado e, assim, agravar a infecção. Isso foi observado na pneumonia bacteriana adquirida na comunidade e complicações bacterianas devido a varicela. Quando PROFENID Gotas é administrado para febre ou alívio da dor relacionado à infecção, é aconselhável monitorar essa infecção. Em ambientes não hospitalares, o paciente deve consultar um médico se os sintomas persistirem ou piorarem.

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.

Oligodrâmnio/Insuficiência Renal Neonatal

O uso de AINEs, incluindo PROFENID Gotas, por volta da 13ª semana de gestação ou mais tarde na gravidez pode causar disfunção renal fetal, levando a oligodrâmnio e, em alguns casos, insuficiência renal

neonatal. Esses eventos adversos são observados, em média, após dias a semanas de tratamento, embora oligoidrâmnios tenham sido pouco frequentemente relatados com 48 horas após o início dos AINEs.

O oligoidrâmnio é frequentemente, mas nem sempre, reversível com a descontinuação do tratamento. As complicações do oligoidrâmnio prolongado podem, por exemplo, incluir contraturas dos membros e atraso na maturação pulmonar. Em alguns casos pós-comercialização de insuficiência renal neonatal, foram necessários procedimentos invasivos, como exsanguineotransfusão ou diálise.

Se o tratamento com AINEs for necessário entre a 13ª semana e 30ª semana de gestação, ele deve ser controlado sob supervisão médica e limitar o uso de PROFENID Gotas à menor dose eficaz e duração mais curta possível. Considere o monitoramento por ultrassom do líquido amniótico se o tratamento com PROFENID Gotas se estender além de 48 horas. Interrompa PROFENID Gotas se ocorrer oligoidrâmnio e faça o acompanhamento de acordo com a prática clínica (ver item “Gravidez e Lactação”).

Risco de morte fetal

PROFENID expõe ao risco de morte fetal mesmo após uma única dose, devido à sua toxicidade cardiopulmonar e/ou renal (constrição dos ductos arteriais e a ocorrência de oligoidrâmnio).

O tratamento com este medicamento por mais de 7 dias aumenta o risco de ocorrência de graves efeitos renais, cardiovasculares e gastrintestinais.

Este produto contém cetoprofeno, que pode causar reações alérgicas, como a asma, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

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.

A inibição da síntese de prostaglandinas pode afetar negativamente a gravidez e/ou o desenvolvimento do embrião/feto. Dados de estudos epidemiológicos levantam preocupações sobre o aumento do risco de aborto espontâneo e de malformação cardíaca e gastrosquise após o uso de um inibidor da síntese de prostaglandina no início da gravidez. O risco absoluto de malformação cardiovascular foi aumentado de menos de 1% para aproximadamente 1,5%. Acredita-se que o risco aumente com a dose e a duração da terapia. Em animais, a administração de um inibidor da síntese de prostaglandina demonstrou resultar em aumento da perda pré e pós-implantação e letalidade embrionária-fetal.

Além disso, foi relatado um aumento na incidência de várias malformações, inclusive cardiovasculares, em animais que receberam um inibidor da síntese de prostaglandina durante o período organogenético. No entanto, não há evidência de teratogenicidade ou embriotoxicidade observada com o PROFENID Gotas em camundongos e ratos, embora tenha sido relatada uma leve embriotoxicidade provavelmente relacionada à toxicidade materna após o uso do PROFENID Gotas em coelhos.

Durante o primeiro e o segundo trimestres da gestação:

O uso de cetoprofeno deve ser evitado durante o primeiro e segundo trimestres da gravidez, a menos que seja claramente necessário. Se PROFENID Gotas for usado, a dose deve ser mantida a mais baixa possível e a duração do tratamento a mais curta possível.

Durante o segundo e o terceiro trimestre da gestação:

Toxicidade fetal e neonatal

Durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez, todos os inibidores da síntese de prostaglandinas podem expor o feto a

- **toxicidade cardiopulmonar (constrição/fechamento prematuro do canal arterial e hipertensão pulmonar), que se resolve após a interrupção do tratamento na maioria dos casos.** O fechamento prematuro dos ductos arteriais e a hipertensão pulmonar podem levar à insuficiência cardíaca fetal ou neonatal direita ou à morte fetal no útero. Este risco é maior e menos provável de ser reversível quando administrado mais próximo ao termo. Esse efeito persiste mesmo após uma única dose. O monitoramento pré-natal para constrição do canal arterial deve ser

considerado após a exposição ao PROFENID Gotas a partir da 13ª semana de gestação. O PROFENID Gotas deve ser descontinuado se for detectada constrição do canal arterial.

- disfunção renal, com oligodrâmnio associado que pode progredir para insuficiência renal e morte fetal no útero.

O uso de AINEs, incluindo PROFENID Gotas, com cerca de 13 semanas de gestação ou mais tarde na gravidez, tem sido associado a casos de disfunção renal fetal levando a oligodrâmnio e, em alguns casos, insuficiência renal neonatal (ver seção “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

No final da gravidez, pode ocorrer aumento do tempo de sangramento da mãe e do feto e inibição das contrações uterinas, resultando em trabalho de parto atrasado ou prolongado.

Portanto, PROFENID Gotas é contraindicado durante o último trimestre da gravidez.

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

Lactação

Não existem dados disponíveis sobre a excreção de PROFENID Gotas no leite humano. O uso de PROFENID Gotas não é recomendado durante a amamentação.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

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 com histórico de 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.

Aumento do risco de fibrilação atrial foi reportado em associação com o uso de AINEs.

Pode ocorrer hipercalcemia, especialmente em pacientes com diabetes de base, insuficiência renal e/ou tratamento concomitante com agentes que promovem a hipercalcemia (vide “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Os níveis de potássio devem ser monitorados sob estas circunstâncias.

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 gastrintestinais.

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

- Anticoagulantes: aumento do risco de sangramento.

- Heparina;
- Antagonistas da vitamina K (como a varfarina);
- Inibidores da agregação plaquetária (tais como ticlopidina, clopidogrel);
- Inibidores da trombina (tais como dabigatrana);
- Inibidores diretos do fator Xa (tais como apixabana, rivaroxabana, edoxabana).

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

- Categorias terapêuticas e medicamentos que podem promover hipercalcemia (tais como, sais de potássio, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da ECA e antagonistas da angiotensina II, AINEs, heparinas (de baixo peso molecular ou não fracionada), ciclosporina, tacrolimo e trimetoprima):

O risco de hipercalcemia pode aumentar quando os medicamentos mencionados acima são administrados concomitantemente (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

- Corticosteroides (ex. prednisona, prednisolona, dexametasona): aumento do risco de ulceração ou sangramento gastrintestinal (vide “5. 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 “5. 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.

- Tenofovir: a administração concomitante de fumarato de tenofovir disoproxil e AINEs pode aumentar o risco de insuficiência renal.

- Nicorandil: em pacientes recebendo concomitantemente nicorandil e AINEs há um aumento no risco de complicações severas, tais como ulceração gastrointestinal, perfuração e hemorragia (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

- Glicosídeos cardíacos: a interação farmacocinética entre o cetoprofeno e a digoxina não foi demonstrada. No entanto, recomenda-se cautela, em particular em pacientes com insuficiência renal, uma vez que os AINEs podem reduzir a função renal e diminuir o “clearance” renal dos glicosídeos cardíacos.

- Ciclosporina: aumento do risco de nefrotoxicidade.

- Tacrolimo: aumento do risco de nefrotoxicidade.

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 incolor a levemente amarelado e com odor característico de 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.

Passo 2: Vire o frasco com o conta-gotas para o lado de baixo e bata levemente com o dedo no fundo do frasco (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, vertigem.

Distúrbios visuais:

-Rara: visão embaçada, tal como visão borrada (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Distúrbios auditivos e do labirinto:

-Rara: tinido.

Distúrbios cardíacos:

-Desconhecida: exacerbação da insuficiência cardíaca, fibrilação atrial.

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, formação de estenoses semelhantes aos diafragmas intestinais*.

*doença do diafragma intestinal foi reportada em associação com o uso crônico.

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, necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantematosa aguda generalizada, Síndrome de Hipersensibilidade à Drogas com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS) e erupção fixa à droga (EFD).

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, hipercalemia (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Investigações:

-Rara: ganho de peso.

Infecções e infestações:

-Desconhecida: mascaramento dos sintomas de infecção, o que pode levar ao atraso do início do tratamento apropriado e, assim, agravar a infecção (incluindo pneumonia bacteriana adquirida na comunidade e complicações bacterianas devido a varicela) (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Gestação, puerpério e condições perinatais:

- Desconhecida: morte fetal (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

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

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**

Registro: 1.8326.0360

Registrado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

®Marca Registrada

Produzido por:

Opella Healthcare Brazil Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 175 – Suzano – SP

Indústria Brasileira

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



IB120625

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 15/07/2025.

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	0230585/13-2	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	VP 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usa r este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? Dizeres Legais VPS 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 9. Reações adversas 10. Superdose Dizeres Legais	VP/VPS	20 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 20 ML
10/02/2015	0124562/15-7	10451 -	10/02/2015	0124562/15-7	10451 -	10/02/2015	VP	VP/VPS	20 MG/ML SOL

		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 9. Reações adversas		OR CT FR VD AMB CGT X 20 ML
17/09/2015	0831608/15-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/09/2015	0831608/15-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/09/2015	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações Adversas	VP/VPS	20 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 20 ML
14/10/2015	0906087/15-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/07/2009	501322/09-4	1488 - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão de novo acondicionamento	02/08/2010	VP Apresentação 6. Como devo usar este medicamento? VPS Apresentação 8. Posologia e Modo de Usar	VP/VPS	20 MG/ML SOL OR CT BG PLAS OPC GOT X 20 ML

11/11/2015	0983071/15-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/11/2015	0983071/15-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/11/2015	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações Adversas	VP/VPS	20 MG/ML SOL OR CT BG PLAS OPC GOT X 20 ML
18/12/2015	1103772/15-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2015	1103772/15-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2015	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações Adversas	VP/VPS	20 MG/ML SOL OR CT BG PLAS OPC GOT X 20 ML 20 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 20 ML
01/04/2016	1444938/16-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/04/2016	1444938/16-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/04/2016	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 5. Advertências e precauções	VP/VPS	20 MG/ML SOL OR CT BG PLAS OPC GOT X 20 ML 20 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 20 ML

28/07/2016	2128520/16-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/07/2016	2128520/16-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/07/2016	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 5. Advertências e precauções 6. Interações Medicamentosas 9. Reações Adversas	VP/VPS	20 MG/ML SOL OR CT BG PLAS OPC GOT X 20 ML 20 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 20 ML
09/12/2016	2582008/16-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2016	2582008/16-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2016	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 5. Advertências e precauções	VP/VPS	20 MG/ML SOL OR CT BG PLAS OPC GOT X 20 ML 20 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 20 ML
11/10/2019	2442531/19-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2019	0291524/19-3	1440 - MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	24/06/2019	Dizeres Legais	VP/VPS	20 MG/ML SOL OR CT BG PLAS OPC GOT X 20 ML 20 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 20 ML
			03/10/2019	2324427/19-5	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	03/10/2019			

16/09/2020	3153842/20-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/09/2020	3153842/20-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/09/2020	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? Dizeres Legais VPS 5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas Dizeres Legais	VP/VPS	20 MG/ML SOL OR CT BG PLAS OPC GOT X 20 ML
03/03/2022	0817474/22-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	VP 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? VPS 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VP/VPS	20 MG/ML SOL OR CT BG PLAS OPC GOT X 20 ML

02/09/2022	4642781/22-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	VP Apresentação 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar esse medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS Apresentação 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações Adversas	VP/VPS	20 MG/ML SOL OR CT FR CGT VD AMB X 20 ML
30/05/2023	0548776/23-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 5. Advertências e precauções	VP/VPS	20 MG/ML SOL OR CT FR CGT VD AMB X 20 ML

16/10/2024	1418199/24-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas	VP/VPS	20 MG/ML SOL OR CT FR CGT VD AMB X 20 ML
-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9.REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	20 MG/ML SOL OR CT FR CGT VD AMB X 20 ML