

MODELO DE BULA

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

BI-PROFENID[®]
cetoprofeno

sanofi aventis

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 2 camadas, cada uma contendo 75 mg de cetoprofeno, totalizando 150 mg de cetoprofeno: embalagem com 4 ou 10.

USO ORAL. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de BI-PROFENID contém:

cetoprofeno..... 150 mg
excipientes q.s.p 1 comprimido
(lactose mono-hidratada, amido de milho, sílica hidratada, estearato de magnésio, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, hietelose, fosfato sódico de riboflavina).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

BI-PROFENID tem como princípio ativo o cetoprofeno, de natureza não esteroidal, que possui propriedades anti-inflamatória, antitérmica e analgésica.

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

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

BI-PROFENID é um medicamento anti-inflamatório, analgésico e antitérmico, sendo indicado no tratamento de inflamações e dores decorrentes dos seguintes casos:

- 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, lupus eritematoso sistêmico, esclerodermia, periartrose nodosa, osteoartrite, periartrose escápulo-umeral, bursites, capsulites, sinovites, tenossinovites, tendinites, epicondilites;
- Lesões ortopédicas: contusões e esmagamentos, fraturas, entorses, luxações;
- Algias diversas: nevralgia cérvico-braquial, cervicalgia, lombalgia, 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).

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

BI-PROFENID é contraindicado em pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade ao cetoprofeno, como crises asmáticas ou outros tipos de reações alérgicas ao cetoprofeno, ao ácido acetilsalicílico ou a outros anti-inflamatórios não esteroidais (como diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno). Nestes pacientes

foram relatados casos de reações anafiláticas severas, raramente fatais (vide Reações Adversas).

Também é contraindicado nos seguintes casos:

- Insuficiência cardíaca severa.
- Histórico de úlcera péptica ou úlcera péptica ativa/hemorragica.
- Histórico de sangramento ou perfuração gastrointestinal, relacionada ao uso de AINES.
- Insuficiência severa do fígado.
- Insuficiência severa dos rins.
- Terceiro trimestre da gravidez.

Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Embora os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) possam ser requeridos para o alívio das complicações reumáticas que ocorrem devido ao lupus 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 (SNC) e/ou renal.

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

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

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

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

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

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.

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

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

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

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 ingestão de álcool pode aumentar o risco de toxicidade hepática e sangramento gastrointestinal, portanto, não se recomenda a ingestão de bebidas alcoólicas durante a administração de cetoprofeno e outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINES).

Verifique sempre o prazo de validade que se encontra na embalagem e confira o nome para não haver enganos. Não utilize BI-PROFENID caso haja sinais de violação e/ou danificações da embalagem.

Risco de uso por via de administração não recomendada

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.

Gravidez

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

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

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

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação

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

Pacientes 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.

Crianças

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

Restrições a outros grupos de risco

Deve-se ter cautela quando BI-PROFENID for administrado em pacientes com histórico prévio de úlcera péptica ou úlcera péptica ativa.

Os AINES devem ser administrados com cautela em pacientes com histórico de doença gastrointestinal (colite ulcerativa, doença de Crohn), pois sua condição pode ser exacerbada.

No início do tratamento, a função renal deve ser cuidadosamente monitorada pelo médico 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 em pacientes com histórico de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca congestiva leve a moderada, uma vez que retenção de líquidos e edema foram relatados após a administração de AINES.

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações medicamentosas não recomendadas

- Outros anti-inflamatórios não esteroidais, inclusive inibidores seletivos da ciclooxigenase 2 e altas dosagens de salicilatos: aumento do risco de ulceração e sangramento gastrintestinais.

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

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

- Lítio: risco de aumento dos níveis plasmáticos de lítio, pela diminuição da sua excreção renal, podendo atingir níveis tóxicos. Realizar se necessário, um cuidadoso monitoramento dos níveis de lítio no plasma. Deve ser realizado um ajuste posológico do lítio durante e após tratamento com anti-inflamatórios não esteroidais.

- Outros medicamentos fotossensibilizantes: pode causar efeitos fotossensibilizantes adicionais.

- Metotrexato em doses maiores do que 15 mg/semana: aumento da 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.

Associações medicamentosas que requerem precauções

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

- Diuréticos: pacientes (particularmente os desidratados) utilizando diuréticos apresentam maior risco de desenvolvimento de insuficiência renal secundária 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 Restrições a grupos de risco).

- Inibidores da ECA (enzima conversora da angiotensina) 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 ciclooxigenase 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, a contagem sanguínea completa (hemograma) deve ser monitorada uma vez por semana. Se houver qualquer alteração da função renal ou se o paciente é idoso, o monitoramento deve ser realizado com maior frequência.

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

Associações medicamentosas a serem consideradas

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

- Trombolíticos: aumento do risco de sangramento.

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

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

Alimentos

Não foram observadas interações clinicamente significativas na administração concomitante entre alimentos e cetoprofeno.

Exames de laboratório

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

INFORME AO MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.

INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Aspecto físico e características organolépticas

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

Como usar o medicamento

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

POSOLOGIA

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, 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).

Posologia em casos especiais

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

- **Pacientes com insuficiência dos rins 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 se ter apurado boa tolerância individual.

- **Pacientes com insuficiência do fígado:** estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados e deve-se manter a dose mínima efetiva diária.

Conduta necessária caso haja esquecimento de administração

Caso esqueça de administrar uma dose, administre-a assim que possível. No entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte, espere por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. Nunca devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo.

SIGA A ORIENTAÇÃO DE SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.

NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.

NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

ESTE MEDICAMENTO NÃO PODE SER MASTIGADO OU TRITURADO.

QUAIS AS REAÇÕES ADVERSAS QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Embora sejam pouco frequentes, algumas reações desagradáveis podem ocorrer durante o tratamento com BI-PROFENID.

- Distúrbios no sistema hematológico:

- Raro: anemia devido à hemorragia
- Desconhecido: trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas sanguíneas), agranulocitose (diminuição acentuada na contagem de glóbulos brancos do sangue), aplasia medular (disfunção da medula óssea).

- Distúrbios no sistema imune:

- Desconhecido: reações anafiláticas (reação alérgica grave e imediata) (incluindo choque).

- Distúrbios psiquiátricos:

- Desconhecido: distúrbios de humor.

- Distúrbios no sistema nervoso:

- Incomum: cefaleia (dor de cabeça), sonolência, vertigem (tontura).
- Raro: parestesia (sensação anormal como ardor, formigamento e coceira, percebidos na pele e sem motivo aparente).
- Desconhecido: convulsões (contrações súbitas e involuntárias dos músculos secundárias a descargas elétricas cerebrais), disgeusia (alteração ou diminuição do paladar).

- Distúrbios visuais:

- Raro: visão embaçada, tal como visão borrada (vide Advertências e Precauções).

- Distúrbios auditivos:

- Raro: zumbidos.

- Distúrbios cardíacos:

- Desconhecido: exacerbação da falência cardíaca.

- Distúrbios vasculares:

- Desconhecido: hipertensão (pressão arterial elevada), vasodilatação (aumento do calibre dos vasos sanguíneos).

- Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:

- Raro: crise asmática (doença pulmonar caracterizada pela contração das vias respiratórias ocasionando falta de ar).
- Desconhecido: broncoespasmo (contração dos brônquios levando a chiado no peito) (principalmente em pacientes com alergia ou intolerância conhecida ao ácido acetilsalicílico ou outros anti-inflamatórios não hormonais).

- Distúrbios gastrintestinais:

- Comum: dispepsia (má digestão), náusea, dor abdominal, vômito.
- Incomum: constipação (prisão de ventre), diarreia, flatulência (excesso de gases no estômago ou intestinos) e gastrite (inflamação do estômago).
- Raro: estomatite (inflamação da mucosa da boca), úlcera péptica (ferida no estômago).

- Desconhecido: exacerbação da colite (inflamação do intestino grosso) e doença de Crohn (doença inflamatória crônica que pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal), hemorragia e perfuração gastrintestinais. Também pode ocorrer gastralgia (dor no estômago).

- Distúrbios hepatobiliares:

- Raro: elevação dos níveis de transaminase (uma enzima presente nas células do fígado), raros casos de hepatite (inflamação do fígado).

- Distúrbios cutâneos:

- Incomum: erupção cutânea (*rash*), prurido (coceira).
- Desconhecido: fotossensibilidade (sensibilidade exagerada da pele à luz), alopecia (perda de cabelo e pelos), urticária (erupção na pele, geralmente de origem alérgica, que causa coceira), angioedema (inchaço em região subcutânea ou em mucosas, geralmente de origem alérgica), erupções bolhosas incluindo síndrome de Stevens-Johnson (forma grave de reação alérgica caracterizada por bolhas em mucosas e grandes áreas do corpo) e necrólise epidérmica tóxica (quadro grave, caracterizado por erupção generalizada, com bolhas rasas extensas e áreas de necrose epidérmica, à semelhança do grande queimado, resultante principalmente de uma reação tóxica a vários medicamentos).

- Distúrbios renais:

- Desconhecido: anormalidade nos testes de função dos rins, insuficiência dos rins aguda (redução da função dos rins), nefrite intersticial (um tipo de inflamação nos rins) e síndrome nefrótica (condição grave caracterizada por presença de proteína na urina).

- Distúrbios gerais:

- Incomum: edema (inchaço).

- Investigações:

- Raro: ganho de peso.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

Em caso de superdose acidental, procure imediatamente atendimento médico de emergência.

Sintomas

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

Tratamento

Não existe nenhum antídoto específico para superdose ao cetoprofeno. Em caso suspeito 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, caso necessário.

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

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

BI-PROFENID deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da luz.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O cetoprofeno, princípio ativo do BI-PROFENID, é um anti-inflamatório não esteroide, derivado do ácido arilcarboxílico. Pertencente ao grupo do ácido propiônico dos anti-inflamatórios não esteroideais.

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

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

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

Distribuição

O cetoprofeno encontra-se 99% ligado às proteínas plasmáticas. Difunde-se pelo líquido sinovial, tecidos intra-articulares, capsulares, sinoviais e tendinosos e atravessa a barreira placentária e hematoencefálica. Apresenta meia-vida plasmática média de aproximadamente 3,6 horas. O seu volume de distribuição é de aproximadamente 7 L.

Metabolismo

A biotransformação do cetoprofeno é caracterizada por dois principais processos: a menor parte por hidroxilação e a principal via por conjugação com ácido glicurônico.

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

Eliminação

Esta forma farmacêutica de comprimido com dupla camada não modifica os processos de excreção renal do cetoprofeno.

Cinquenta por cento (50%) da dose administrada é eliminada na urina dentro de 6 horas após a administração do medicamento. Durante 5 dias de 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 aumentada.

Pacientes com insuficiência renal: há diminuição do *clearance* plasmático e renal e aumento da meia-vida relacionados com a gravidade da insuficiência renal.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de cetoprofeno está demonstrada nos seguintes estudos: “Le Bi-Profénid 150mg dans les pathologies rachidiennes et periarticulaires efficacité et sécurité d'emploi en pratique quotidienne.” (TAMISIER, J. N. 1990); “Étude comparative à double insu du Bi-Profénid comprimés et du Profénid gélules dans les rhumatismes inflammatoires.” (CAMUS, J. P. 1983); “Étude à long terme du Bi-Profénid 150mg chez les patients suivis dans le service de rhumatologie de l'Hôpital Cochin”. (AMOR, B. 1983) ; “Preemptive, randomised, double-blind study with Ketoprofen in gynaecological surgery following the Breivik/Stubhaug design.” (LIKAR, R. 1998); “Emergency treatment of renal colic with intravenous ketoprofen.” (EL-BAZ, M. A. 1995); “Ketoprofen for pain after hip and knee arthroplasty.” (HOMMERIL, J. L. 1994); “A double blind crossover study of ketoprofen enteric and non-enteric-coated tablets in rheumatoid arthritis.” (WILLANS M.J. 1982); “Estudo aberto, não comparativo, para avaliar a eficácia e segurança do cetoprofeno entérico, 200 mg/dia, por via oral, durante sete dias, no tratamento da lombociatalgia aguda.” (BRITO JR. C.A. 1993); “Double-blind comparison between ketoprofen capsules four times daily and enteric-coated tablets twice daily in patients with osteoarthritis.” (RUSSEL A.S. 1985); “Parenteral ketoprofen for pain management after adenoidectomy: comparison of intravenous and intramuscular routes of administration.” (TUOMILEHTO H. 2002); “Ketoprofen: The European Experience.” (AVOUAC B. 1988). Dib M, et col também demonstraram a eficácia e segurança desta substância no tratamento da enxaqueca com ou sem aura (Dib M, et col. Efficacy of oral ketoprofen in acute migraine. A double-blind randomized clinical trial. Neurology 2002; 58:1660-1665).

INDICAÇÕES

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

- Processos otorrinolaringológicos: sinusites, otites, faringites, laringites, amigdalites;
- Processos ginecológicos-obstétricos: anexites, parametrites, endometrites, dismenorrea;
- Processos urológicos: cólica nefrética, orquitepididimites, prostatites;
- Processos odontológicos: periodontites, pulpites, abscessos, extrações dentárias.
- Processos reumáticos: artrite reumatoide, espondilite anquilosante, gota, condrocalcinose, reumatismo psoriático, síndrome de Reiter, pseudo-artrite, lupus eritematoso sistêmico, esclerodermia, periartrose nodosa, osteoartrite, periartrose escapulo-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, enxaqueca com ou sem aura.

CONTRAINDICAÇÕES

BI-PROFENID é contraindicado em pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade ao cetoprofeno, como crises asmáticas ou outros tipos de reações alérgicas ao cetoprofeno, ao ácido acetilsalicílico ou a outros anti-inflamatórios não esteroidais. Nestes pacientes foram relatados casos de reações anafiláticas severas, raramente fatais (vide Reações Adversas).

BI-PROFENID também é contraindicado nos seguintes casos:

- Insuficiência cardíaca severa.

- Histórico de úlcera péptica ou úlcera péptica ativa/hemorragica.
- Histórico de sangramento ou perfuração gastrointestinal, relacionada ao uso de AINES.
- Insuficiência hepática severa.
- Insuficiência renal severa.
- Terceiro trimestre da gravidez.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

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

Depois de aberto, BI-PROFENID deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz.

POSOLOGIA

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, 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).

Posologia em casos 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 se ter apurado boa tolerância individual (vide Propriedades Farmacocinéticas).

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

Conduta necessária caso haja esquecimento de administração

Caso o paciente esqueça de administrar uma dose, ele deverá administrá-la assim que possível. No entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte, ele deverá esperar por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. Nunca devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo.

ADVERTÊNCIAS

Embora os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) possam ser requeridos para o alívio das complicações reumáticas que ocorrem devido ao lupus 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 (SNC) e/ou renal.

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

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

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

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

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

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.

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

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

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

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 ingestão de álcool pode aumentar o risco de toxicidade hepática e sangramento gastrointestinal, portanto, não se recomenda a ingestão de bebidas alcoólicas durante a administração de cetoprofeno e outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINES).

Risco de uso por via de administração não recomendada

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.

Gravidez

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

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

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

Categoria de risco na gravidez: categoria C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

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

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

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.

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 prévio de úlcera péptica ou úlcera péptica ativa.

Os AINES devem ser administrados com cautela em pacientes com histórico de doença gastrointestinal (colite ulcerativa, doença de Crohn), pois sua condição pode ser exacerbada.

No início do tratamento, a função renal deve ser cuidadosamente monitorada pelo médico 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 em pacientes com histórico de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca congestiva leve a moderada, uma vez que retenção de líquidos e edema foram relatados após a administração de AINES.

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações medicamentosas não recomendadas

- Outros anti-inflamatórios não esteroidais, inclusive inibidores seletivos da ciclooxigenase 2, e altas dosagens de salicilatos: aumento do risco de ulceração e sangramento gastrintestinais.

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

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

- Lítio: risco de aumento dos níveis plasmáticos de lítio, pela diminuição da sua excreção renal, podendo atingir níveis tóxicos. Realizar se necessário, um cuidadoso monitoramento dos níveis de lítio no plasma. Deve ser realizado um ajuste posológico do lítio durante e após tratamento com anti-inflamatórios não esteroidais.

- Outros medicamentos fotossensibilizantes: pode causar efeitos fotossensibilizantes adicionais.

- Metotrexato em doses maiores do que 15 mg/semana: aumento da 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.

Associações medicamentosas que requerem precauções

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

- Diuréticos: pacientes (particularmente os desidratados) utilizando diuréticos apresentam maior risco de desenvolvimento de insuficiência renal secundária 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 Uso em Idosos, Crianças e Outros Grupos de Risco).

- Inibidores da ECA (enzima conversora da angiotensina) 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 ciclooxigenase 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, a contagem sanguínea completa (hemograma) deve ser monitorada uma vez por semana. Se houver qualquer alteração da função renal ou se o paciente é idoso, o monitoramento deve ser realizado com maior frequência.

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

Associações medicamentosas a serem consideradas

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

- Trombolíticos: aumento do risco de sangramento.

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

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

Alimentos

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

Exames de laboratório

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

REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (> 1/10).

Reação comum (> 1/100 e < 1/10).

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100).

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000).

Reação muito rara (< 1/10.000).

- Distúrbios no sistema hematológico:

- Raro: anemia devido à hemorragia.
- Desconhecido: trombocitopenia, agranulocitose e aplasia medular.

- Distúrbios no sistema imune:

- Desconhecido: reações anafiláticas (incluindo choque).

- Distúrbios psiquiátricos:

- Desconhecido: distúrbios de humor.

- Distúrbios no sistema nervoso:

- Incomum: cefaleia, sonolência, vertigem.
- Raro: parestesia.
- Desconhecido: convulsões, disgeusia.

- Distúrbios visuais:

- Raro: visão embaçada, tal como visão borrada (vide Advertências e Precauções).

- **Distúrbios auditivos:**
 - Raro: zumbidos.
- **Distúrbios cardíacos:**
 - Desconhecido: exacerbação da falência cardíaca.
- **Distúrbios vasculares:**
 - Desconhecido: hipertensão, vasodilatação.
- **Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:**
 - Raro: crise asmática.
 - Desconhecido: broncoespasmo (principalmente em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao ácido acetilsalicílico ou outros anti-inflamatórios não esteroidais).
- **Distúrbios gastrintestinais:**
 - Comum: dispepsia, náusea, dor abdominal, vômito.
 - Incomum: constipação, diarreia, flatulência e gastrite.
 - Raro: estomatite, úlcera péptica.
 - Desconhecido: exacerbação da colite (inflamação do colo) e doença de Crohn, hemorragia e perfuração gastrintestinais.
Também pode ocorrer gastralgia.
- **Distúrbios hepatobiliares:**
 - Raro: elevação dos níveis de transaminase, raros casos de hepatite.
- **Distúrbios cutâneos:**
 - Incomum: erupção cutânea (*rash*), prurido.
 - Desconhecido: fotossensibilidade, alopecia, urticária, angioedema, erupções bolhosas incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.
- **Distúrbios renais:**
 - Desconhecido: anormalidade nos testes de função dos rins, insuficiência dos rins aguda, nefrite intersticial e síndrome nefrótica.
- **Distúrbios gerais:**
 - Incomum: edema.
- **Investigações:**
 - Raro: ganho de peso.

SUPERDOSE

Sintomas

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

Tratamento

Não existe nenhum antídoto específico para superdose ao cetoprofeno. Em caso suspeito 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, caso necessário.

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

ARMAZENAGEM

BI-PROFENID deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.1300.0271

Farm. Resp.: Antonia A. Oliveira

CRF-SP nº 5.854

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papais, 413

CEP 08613-010 - Suzano - SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

OU

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papais, 413

CEP 08613-010 - Suzano - SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

Embalado por:

Blisfarma Indústria Farmacêutica Ltda.

Av. Itaboraí, 1425

CEP 04135-001 – São Paulo – SP

IB011010A

Atendimento ao Consumidor

 **0800-703-0014**

www.sanofi-aventis.com.br

Número do lote, data de fabricação e vencimento: vide embalagem.