

**CETOPROFENO**  
**Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999**

**Pó liófilo para solução injetável**  
**100 mg**

**Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.**

**BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE**

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**cetoprofeno**

**Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999.**

### APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 50 frascos-ampola de 100 mg de pó liofilizado para solução injetável.

### USO INTRAVENOSO

#### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

**Cada frasco-ampola contém:**

cetoprofeno..... 100 mg  
excipientes qsp..... 1 frasco-ampola  
Excipientes: glicina, ácido cítrico monoidratado e hidróxido de sódio.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

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

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

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Nos últimos anos, considerável atenção tem sido dada ao tratamento de dor pós-operatória, tendo em conta o efeito favorável da analgesia adequada sobre evolução do paciente.

Recomenda-se analgesia multimodal (por exemplo, os opioides e drogas anti-inflamatórias não esteroidais [AINEs] ou anestésicos locais) para o alívio efetivo da dor pós-operatória. Existem poucos dados sobre a utilização de AINEs em tratamento da dor pós-operatória após cirurgia abdominal.

Oberhofer D et al (2005) realizaram estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado que avaliou a eficácia analgésica e segurança do cetoprofeno após a cirurgia abdominal de grande porte. Após 01 e 09 horas de pós-operatório os pacientes receberam 100 mg de cetoprofeno iv (n = 21) ou placebo (n = 22), em adição a um protocolo de tratamento da dor consistindo em infusão contínua de 200 mg de tramadol e 5 g de metamizol ao longo de 24 horas, com adicional de 25 mg i.v. de tramadol, em caso de analgesia inadequada.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

No pós-operatório, os escores de dor (Escala Visual Analógica-VAS) e o tempo de recuperação analgésica foram registrados por um observador independente e cego para o desenho do estudo. O estudo foi encerrado

quando houve necessidade de analgesia de resgate (VAS  $\geq 4$  ou procura por analgésico).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Todos os pacientes receberam propacetamol e morfina (titulação IV seguida por analgesia controlada pelo

paciente (PCA) durante 24 h). A dor foi avaliada através de uma escala visual analógica (VAS). Durante a titulação de morfina, o cetoprofeno não reduziu significativamente a dose de morfina (8 +/-6 vs 11 +/-4 mg), porém diminuiu significativamente o escore VAS ( $P<0,001$ ). Durante o PCA, o cetoprofeno reduziu significativamente o consumo de morfina (25 +/-17 vs 38 +/-20 mg,  $P = 0,04$ ) e VAS ( $P = 0,002$ ).

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

Hommeril JL et al (1994), em um estudo duplo-cego, randomizado, compararam-se os efeitos de cetoprofeno IV 200 mg, seguido de 12,5 mg/hora durante 13 h, com os efeitos da morfina extradural 4 mg em 32 pacientes após a artroplastia de quadril e joelho. Uma escala visual analógica foi utilizada para pontuação dor antes da administração de analgésicos (primeira acusação de dor após a operação), 1h após e a cada 2 h posteriormente. Redução da dor após 1 h do início da analgesia foi em média de 44% no grupo de morfina extradural e 54% no grupo cetoprofeno. Não houve diferença significativa entre os grupos nos escores de dor, redução da dor e necessidade de analgesia adicional (paracetamol IV). A naloxona 5 microgramas/kg/h foi necessária para hipercapnia superior a 6,0 kPa em três pacientes no grupo de morfina extradural (versus nenhum paciente no grupo cetoprofeno).

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

### Referências Bibliográficas

1. Oberhofer D, Skok J, Nesk Adam V. Intravenous ketoprofen in postoperative pain treatment after major abdominal surgery. World J Surg. 2005 Apr;29(4):446-9.
2. Subramiam R, Ghai B, Khetarpal M, Subramanyam MS. A comparison of intravenous ketoprofen versus pethidine on peri-operative analgesia and post-operative nausea and vomiting in paediatric vitreoretinal surgery. J Postgrad Med. 2003 Apr-Jun;49(2):123-6.
3. Tuncer S, Pirbudak L, Balat O, Capar M. Adding ketoprofen to intravenous patient-controlled analgesia with tramadol after major gynecological cancer surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial. Eur J Gynaecol Oncol. 2003;24(2):181-4.
4. Priya V, Divatia JV, Sareen R, Upadhye S. Efficacy of intravenous ketoprofen for pre-emptive analgesia. J Postgrad Med. 2002 Apr-Jun;48(2):109-12.
5. Basto ER, Wainrop C, Mourey FD, Landru JP, Eurin BG, Jacob LP. Intravenous ketoprofen in thyroid and parathyroid surgery. Anesth Analg. 2001 Apr;92(4):1052-7.
6. Aubrun F, Langeron O, Heitz D, Coriat P, Riou B. Randomised, placebo-controlled study of the postoperative analgesic effects of ketoprofen after spinal fusion surgery. Acta Anaesthesiol Scand. 2000 Sep;44(8):934-9.
7. Hommeril JL, Bernard JM, Gouin F, Pinaud M. Ketoprofen for pain after hip and knee arthroplasty. Br J Anaesth. 1994 Apr;72(4):383-7.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Propriedades farmacodinâmicas

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

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

O início da ação é verificado 5 minutos após a administração de **cetoprofeno**.

## Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

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

### Distribuição

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

### Metabolismo

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

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

### Eliminação

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

### Populações especiais

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

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

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

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

O **cetoprofeno** 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 gastrintestinal, relacionada ao uso de AINEs
- Paciente com hemorragia gastrintestinal, cerebrovascular ou qualquer outra hemorragia.
- Pacientes com insuficiência severa cardíaca, hepática e/ou renal.
- Mulheres no terceiro trimestre da gravidez.

**Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiências cardíacas, hepáticas e/ou renais 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 histórico.**

**Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.**

**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.

## 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 gastrintestinais

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, 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 aspirina), 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.

### Mascaramento de sintomas de infecções subjacentes:

O **cetoprofeno** 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 cetoprofeno 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 **cetoprofeno**, por volta da 20<sup>a</sup> 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 20<sup>a</sup> e 30<sup>a</sup> semana de gestação, ele deve ser controlado sob supervisão médica e limitar o uso de **cetoprofeno** à menor dose eficaz e duração mais curta possível. Considere o monitoramento por ultrassom do líquido amniótico se o tratamento com **cetoprofeno** se estender além de 48 horas. Interrompa **cetoprofeno** se ocorrer oligoidrâmnio e faça o acompanhamento de acordo com a prática clínica (vide “Gravidez e Lactação”).

#### 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.

O uso de AINEs, incluindo **cetoprofeno**, com cerca de 20 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 (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

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

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

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

**Categoria de risco na gravidez 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 cetoprofeno no leite humano. O uso de cetoprofeno não é recomendado durante a amamentação.

#### Populações especiais

##### Idosos

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

#### Crianças

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

#### **Outros grupos de risco**

Deve-se ter cautela quando **cetoprofeno** 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 hiperpotassemia, especialmente em pacientes com diabetes de base, insuficiência renal e/ou tratamento concomitante com agentes que promovem a hiperpotassemia (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 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 dabigatran);

    - 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 hiperpotassemia (tais como, sais de potássio, diuréticos poupadões 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 hiperpotassemia pode aumentar quando os medicamentos mencionados acima são administrados concomitantemente (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

- **Corticosteroides:** aumento do risco de ulceração gastrintestinal ou sangramento (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

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

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

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

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

- **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 gastrintestinal, 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** (betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, diuréticos): risco de redução do efeito anti-hipertensivo por inibição das prostaglandinas vasodilatadoras pelos anti-

inflamatórios não esteroidais.

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

#### **Exames de laboratório**

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

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

#### **Cuidados de armazenamento**

O **cetoprofeno** deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegido da luz.

O prazo da validade do produto mantido em sua embalagem original é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

**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.**

#### **Aspectos físicos**

**Produto antes da reconstituição:** Pó compacto branco, inodoro, que pode estar intacto ou fragmentado.

**Produto após reconstituição:** solução límpida, incolor e praticamente isenta de partículas.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

#### **Modo de uso**

O **cetoprofeno** deve ser administrado somente por via intravenosa.

**cetoprofeno:** 100 mg a 300 mg ao dia.

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

Dose máxima diária recomendada: 300 mg.

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

Administrar o **cetoprofeno** separadamente de outros medicamentos.

#### **Populações especiais**

- **Crianças:** a segurança e eficácia do uso de **cetoprofeno** 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 **cetoprofeno** administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intravenosa.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

**Reação muito comum** ( $\geq 1/10$ ).

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

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

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

**Reação muito rara** ( $< 1/10.000$ ).

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

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

### Distúrbios no sistema sanguíneo e linfático:

-**Rara:** anemia hemorrágica.

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

-**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.

**Distúrbios hepatobiliares:**

- Rara:** hepatite, aumento dos níveis das transaminases.

**Distúrbios cutâneos e subcutâneos:**

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

**Distúrbios renais e urinários:**

- Desconhecida:** insuficiência renal aguda, anormalidade nos testes da função renal, nefrite túbulointersticial 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:**

- Desconhecido:** hiponatremia, hiperpotassemia (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”).

**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 iniciar um tratamento sintomático adequado e de suporte visando compensar a desidratação, monitorar a excreção urinária e corrigir a acidose, se presente. Se ocorrer insuficiência renal, hemodiálise pode ser útil para remover o fármaco circulante.

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

**III - DIZERES LEGAIS**

**Reg. MS N° 1.0298.0320**

**Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº10.446**

**CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.**

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira -SP

CNPJ: 44.734.671/0001-51

**Indústria Brasileira**

**SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 701 1918**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



RM\_0320\_03

**Anexo B**  
**Histórico de Alteração da 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 do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/08/2022	-----	10452 – GENÉRICO– 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? VPS 4 - Contraindicação 5 – Advertências e precauções	VP/VPS	Pó Liófilo para solução injetável de 100 mg
08/03/2021	0907602/21-6	10452 – GENÉRICO– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. Reações adversas	VPS	Pó Liófilo para solução injetável de 100 mg
09/11/2020	3926499/20-8	10452 – GENÉRICO– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	VP 5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas VPS 5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas	VP/VPS	Pó Liófilo para solução injetável de 100 mg

28/05/2020	1677288/20-1	10452 – GENÉRICO– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/05/2020	1666751/20-4	11103 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Redução do prazo de validade do medicamento	27/05/2020	VP 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? VPS 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 9. Reações adversas	VP/VPS	Pó Liófilo para solução injetável de 100 mg
08/02/2017	0215510/17-9	10452 – GENÉRICO– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	VP I. Identificação do medicamento 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS I. Identificação do medicamento 5. Advertências e precauções	VP/VPS	Pó Liófilo para solução injetável de 100 mg
15/09/2016	2289982/16-1	10452 – GENÉRICO– 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? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VP/VPS	Pó Liófilo para solução injetável de 100 mg

27/06/2016	1990327/16-8	10452 – GENÉRICO– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	I. Identificação do medicamento	VP/VPS	Pó Liófilo para solução injetável de 100 mg
06/06/2016	1879093/16-3	10452 – GENÉRICO– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	VP I. Identificação do medicamento 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS I. Identificação do medicamento 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas	VP/VPS	Pó Liófilo para solução injetável de 100 mg
24/04/2015	0357522/15-5	10452 – GENÉRICO– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	VP 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 9. Reações adversas	VP/VPS	Pó Liófilo para solução injetável de 100 mg
22/04/2014	0301680/14-3	10459 – GENERICOC– Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Profenid (Sanofi-Aventis), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 25/06/2014.	VP/VPS	Pó Liófilo para solução injetável de 100 mg