CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

cetoprofeno
Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999

Solução injetável
50 mg/mL

Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cetoprofeno
Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 6 ou 25 ampolas de 2 mL de solução injetável de cetoprofeno 50 mg/mL.

USO INTRAMUSCULAR
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução injetável contém:
cetoprofeno.....50 mg
veículo qsp.....1 mL
Excipientes: arginina, ácido cítrico, álcool benzílico, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

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, pseudoartrite, lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia, periarterite nodosa, osteoartrite, periartrite escápulo-umeral, bursites, capsulites, sinovites, tenossinovites, tendinites, epicondilites;
-Lesões ortopédicas: contusões e esmagamentos, fraturas, entorses, luxações;
-Algias diversas: nevralgia cérvico-braquial, cervicalgia, lombalgia, dor ciática, pós-operatórios diversos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

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

Cetoprofeno (KP) foi administrado por via IM a 15 pacientes com artrite crônica no dia seguinte à cirurgia eletiva de articulações (13), ou durante crises de dor extrema (2), resultando em alívio satisfatório da dor, e parecia capaz de substituir os opiáceos. Um novo método de ensaio para Kp plasmático, baseado em cromatografia de gás / massa de alta resolução é descrito fragmentografia é descrito, permitindo a determinação do Kp, mesmo na presença de 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 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.

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

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 histórico.
- Pacientes com histórico de sangramento ou perfuração gastrintestinal, relacionada ao uso de AINEs.
- Paciente com hemorragia gastrintestinal, 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/hemorrágica ou histórico.

Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.

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 prévios 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 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:
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.

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 **cetoprofeno**. 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 **cetoprofeno** e avalie o paciente imediatamente.

Oligoidrâmnio/Insuficiência Renal Neonatal
O uso de AINEs, incluindo **cetoprofeno**, 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 e 30ª 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.

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 **cetoprofeno** em camundongos e ratos, embora tenha sido relatada uma leve embriotoxicidade provavelmente relacionada à toxicidade materna após o uso do **cetoprofeno** 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 **cetoprofeno** 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 monitoramento pré-natal para constrição do canal

arterial deve ser considerado após a exposição ao **cetoprofeno** por vários dias a partir da 13ª semana de gestação. **Cetoprofeno** deve ser descontinuado se for detectada constrição do canal arterial.
- **disfunção renal, que pode progredir para insuficiência renal com oligoidrâmnio.**

O uso de AINEs, incluindo **cetoprofeno**, 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 (vide "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

No final da gravidez: pode ocorrer sangramento prolongado tanto na mãe quanto na criança. Portanto, **cetoprofeno** é contraindicado durante o último trimestre da gravidez.

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

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

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 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 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 "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 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 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 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 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** solução injetável deve ser armazenado em sua embalagem original e deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30ºC), protegido da luz.

O prazo da validade do produto é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Depois de aberto, este medicamento deve ser utilizado imediatamente. 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
cetoprofeno solução injetável é uma solução límpida, praticamente isenta de partículas, incolor a levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
O **cetoprofeno** solução injetável deve ser administrado somente por via intramuscular.

O **cetoprofeno** solução injetável 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 **cetoprofeno** 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 "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 intramuscular.

9. 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 < 1/1.000).
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:
-R**aro**: 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 "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Distúrbios auditivos e do labirinto:
-**Raro**: tinidos.

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.

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

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, hipercalemia (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES" e "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 "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.

III - DIZERES LEGAIS

Reg. MS Nº 1.0298.0276

Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

Registrado por:

CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP
CNPJ: 44.734.671/0001-51
Indústria Brasileira

Fabricado por:
CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo - SP
CNPJ nº 44.734.671/0008-28
Indústria Brasileira
SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 701 1918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

R_0276_ 04