

MODELO DE BULA

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

PROFENID® PROTECT

cetoprofeno + omeprazol

APRESENTAÇÃO

Cápsula gelatinosa dura 200 mg / 20 mg: embalagem com 10.

USO ORAL. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

PROFENID® PROTECT 200 mg / 20 mg:

Cada cápsula gelatinosa dura contém 200 mg de cetoprofeno (microgrânulos de liberação prolongada) e 20 mg de omeprazol (microgrânulos gastrorresistentes).

Excipientes: sacarose, amido de milho, hipromelose, dimeticona, polissorbato 80, manitol, monoglicerídeo diacetilado, talco, Eudragit L30D, Eudragit NE30D, Eudragit RS30D, Eudragit RL30D, trietilcitrate, Gelucire 50/13, dióxido de silício, dióxido de titânio, gelatina.

1. INDICAÇÕES

PROFENID PROTECT é indicado para o tratamento sintomático de artrite reumatoide e osteoartrite em pacientes com um histórico ou que possuem risco de desenvolvimento de úlcera gástrica, úlcera duodenal e erosões gastrintestinais relacionada ao uso de AINE, no qual a continuidade do tratamento com cetoprofeno é essencial.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) + omeprazol

Estudos controlados, randomizados, duplo cego e de grupos paralelos, avaliaram a eficácia e segurança do omeprazol no tratamento e prevenção de lesões gastrintestinais induzidas por anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), incluindo o cetoprofeno. Os pacientes incluídos nos estudos apresentavam, na grande maioria das vezes, como causa determinante do uso de AINE o diagnóstico de osteoartrite ou artrite reumatoide.

Em um estudo controlado, duplo-cego, randomizado, multicêntrico, omeprazol 20 mg e 40 mg foi comparado com misoprostol 200 mcg, quatro vezes ao dia, em 921 pacientes com úlceras associadas ao uso de anti-inflamatórios não esteroidais (HAWKEY ET AL, 1998) – ao final de 8 semanas, 76% dos pacientes em uso de AINE e que apresentavam úlceras pépticas evoluíram com cicatrização da úlcera após a administração conjunta do AINE e 20 mg de omeprazol, 75% após a associação de 40 mg de omeprazol e 71% com misoprostol, não havendo diferença significativa entre os tratamentos, entretanto, os pacientes que receberam 20 mg de omeprazol apresentaram menor índice de recaída e melhor tolerabilidade do que os pacientes que receberam misoprostol;

Em um estudo controlado, duplo-cego, multicêntrico, comparando ranitidina 150 mg, duas vezes ao dia versus omeprazol 20 mg e 40 mg, uma vez ao dia em 529 pacientes em tratamento de úlceras associadas à AINES (YEOMANS ET AL, 1998) – ao final de 8 semanas, 80% dos pacientes que receberam AINE e 20mg de omeprazol apresentaram cicatrização da úlcera, 79% entre os que receberam 40mg de omeprazol e 63% entre os que receberam ranitidina ($p \leq 0,001$).

Em um estudo duplo-cego, dois regimes de dose de omeprazol (omeprazol 20 mg ou 40 mg ao dia) foram estudados em 156 pacientes recebendo AINES com úlcera gastroduodenal (MASSIMO CLAAR ET AL, 1998) – ao final de 8 semanas, 88% dos pacientes que receberam AINE e 20 mg de omeprazol apresentaram cicatrização da úlcera e 96,2% apresentaram cicatrização entre os que receberam 40mg de omeprazol, sendo considerado que a diferença de dosagem (20 mg ou 40 mg) não determinou diferença estatística entre os grupos. Portanto, o índice de cura entre as duas diferentes dosagens foram consideradas semelhantes.

Em um estudo de prevenção de lesões gastrintestinais induzidas por AINEs, incluindo 175 pacientes recebendo terapia contínua (3 meses) de anti-inflamatórios não esteroidais (EKSTROM ET AL, 1996), uma incidência significativamente menor de aparecimento de úlcera péptica e sintomas dispépticos (4,7%) foi observada em pacientes que receberam 20 mg de omeprazol comparado àqueles que receberam placebo (16,7%);

Em um estudo duplo-cego, placebo-controlado (BIANCHI ET AL, 1998), a incidência de úlcera gastroduodenal ao final de 3 semanas foi de 1,7% nos pacientes que receberam AINE e 20 mg de omeprazol em comparação a 14% nos pacientes que receberam placebo e AINE ($p < 0,05$);

Em um estudo primário de profilaxia para usuários de AINEs (CULLEN ET AL, 1998), a incidência de úlcera gástrica em pacientes que receberam AINE e 20 mg de omeprazol por 6 meses foi de 3,6% em comparação com 16,5% nos que receberam AINE e placebo ($p < 0,01$);

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

PROFENID PROTECT inclui uma forma de liberação prolongada do cetoprofeno e uma forma de liberação gastrorresistente de omeprazol, ambos adequados para uma posologia terapêutica de uma vez ao dia.

Os perfis farmacocinéticos dos componentes do cetoprofeno e omeprazol no PROFENID PROTECT são comparáveis àqueles dos componentes cetoprofeno e omeprazol administrados separadamente.

Não há influência na farmacocinética do cetoprofeno quando administrado concomitantemente ao omeprazol, e vice-versa. O cetoprofeno é um anti-inflamatório não esteroidal, derivado do ácido arilcarboxílico, pertencente ao grupo do ácido propiônico dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).

O cetoprofeno 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.

O omeprazol é um potente inibidor de H^+ / K^+ enzima ATPase (inibidores de bomba de prótons) é responsável pela secreção de ácido clorídrico pelas células gástricas parietais. O omeprazol foi bem estabelecido como um inibidor altamente efetivo da secreção ácida. O fármaco possui uma duração de ação prolongada. A secreção ácida remanescente é reduzida estatisticamente e significativamente em 21 dias após a retirada do omeprazol 20 mg/dia por 4 semanas em pacientes com úlcera duodenal. O efeito do omeprazol na secreção gástrica ácida é dose-dependente.

ABSORÇÃO

- Cetoprofeno

Após a administração oral, o cetoprofeno é quase completamente absorvido pelo trato gastrointestinal.

Após dose única de cetoprofeno (liberação prolongada), o $T_{máx}$ médio é de 5 horas e a concentração plasmática máxima foi atingida em cerca de 4,5 ug/mL. Seguindo de doses múltiplas de cetoprofeno a cada 24 horas, o estado de equilíbrio de cetoprofeno foi alcançado dentro de 4 dias.

Quando o cetoprofeno é administrado com alimento, a biodisponibilidade total não é alterada, no entanto, o $T_{máx}$ é às vezes retardado.

- Omeprazol

Omeprazol é um ácido lábil e é formulado como grânulos gastrorresistentes. A absorção ocorre no intestino delgado, com picos de concentrações plasmáticas que ocorrem dentro de 1,5 horas após a administração oral, embora exista variação marcada por pico de concentração individual. A biodisponibilidade relativa é de cerca de 40% após dose única e 65 % em estado de equilíbrio. Isto pode ser explicado pela diminuição do clearance hepático pela saturação da enzima CYP2C19. Alimentos não modificam a biodisponibilidade total do omeprazol, mas retarda a absorção e uma variabilidade muito alta interpacientes foi observada.

DISTRIBUIÇÃO

- Cetoprofeno

Cetoprofeno formulação de liberação prolongada fornece impregnação contínua e regular com cetoprofeno.

Cetoprofeno liga-se 99% às proteínas plasmáticas.

O volume de distribuição é de aproximadamente 0,1 L/Kg.

Cetoprofeno difunde-se no líquido sinovial, nos tecidos intra-articulares, capsulares, sinoviais e tendinosos e atravessa a barreira placentária.

- Omeprazol

O volume de distribuição de omeprazol no organismo é relativamente pequeno (0,3 L / kg de peso corporal), e cerca de 95% se liga às proteínas.

METABOLISMO

- Cetoprofeno

A biotransformação do cetoprofeno é caracterizada por dois principais processos: por hidroxilação e por conjugação com o ácido glucurônico, sendo esta a via principal no homem. Uma parte do ácido glucurônico pode ser convertida ao composto original. Não existem metabólitos ativos conhecidos de cetoprofeno.

- Omeprazol

O omeprazol é completa e rapidamente metabolizado, principalmente no fígado pela via do citocromo P450. A formação do metabólito primário, 5-hidroxi-omeprazol, é dependente da atividade da CYP2C19, enquanto que a formação de sulfona-omeprazol é dependente da isoforma CYP3A. Os metabólitos sulfona, sulfureto e hidroxi-omeprazol são encontrados no plasma, mas não têm efeito significativo sobre a secreção ácida.

ELIMINAÇÃO

- Cetoprofeno

O clearance plasmático do cetoprofeno é de aproximadamente 0,08 L/Kg/h. A meia vida de eliminação do cetoprofeno é de cerca de 7 horas seguida de uma dose oral única de cetoprofeno.

Aproximadamente 80-92% da dose administrada de cetoprofeno é excretada na urina, principalmente como um metabólito glucurônico dentro de 24 horas. Menos de 1% do cetoprofeno eliminado aparece sob a forma de substância inalterada.

Apenas $\leq 8\%$ da dose administrada é excretada nas fezes.

- Omeprazol

A meia-vida plasmática é de cerca de 1 hora. Em uma pequena porcentagem dos pacientes (metabolizadores lentos da CYP2C19) uma taxa de eliminação do omeprazol reduzida tem sido observada. Nestes casos, a meia-vida terminal de eliminação pode ser aproximadamente 3 vezes o valor normal, e a área sob a curva concentração-tempo (AUC) plasmática pode aumentar em até 10 vezes.

Mais de 80% do fármaco é recuperado na urina como metabólito inativo.

Populações Especiais

- Cetoprofeno

- **Idosos:** existe um aumento da exposição em idosos e a eliminação é diminuída, no entanto, o acúmulo do fármaco ocorre durante a repetição da dose.
- **Insuficiência hepática:** não existe mudanças significativas no clearance plasmático e na meia-vida de eliminação, no entanto, a fração livre é aproximadamente duplicada. Uma alta variabilidade interindividual foi observada no perfil farmacocinético do cetoprofeno em pacientes com insuficiência hepática.
- **Insuficiência Renal:** Existe uma diminuição do clearance renal plasmático e um aumento da meia-vida de eliminação correlacionada com a severidade da insuficiência renal.

- Omeprazol

- **Idosos:** em pacientes idosos, o tempo de meia-vida de eliminação plasmática não difere significativamente do valor observados em indivíduos jovens.
- **Insuficiência hepática:** em pacientes com doença hepática crônica, a meia-vida de eliminação média é maior que em indivíduos saudáveis, mas isto não requer uma modificação da posologia recomendada.
- **Insuficiência renal:** a farmacocinética do omeprazol em pacientes com insuficiência renal crônica não difere significativamente dos indivíduos saudáveis.

4. CONTRAINDICAÇÕES

PROFENID PROTECT é contraindicado nos casos abaixo:

- Pacientes com hipersensibilidade ao cetoprofeno, ao omeprazol ou a qualquer um dos excipientes;
- Pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade como ataque asmático ou outras reações do tipo alérgica ao cetoprofeno, aspirina ou AINEs. Reações anafiláticas severas, raramente fatais, foram reportadas em tais pacientes.
- Histórico de sangramento vascular cerebral;
- Úlcera péptica ativa/hemorragia;
- Pacientes com insuficiência severa no fígado, rins ou coração.
- Terceiro trimestre da gravidez;
- Uso concomitante com nelfinavir, bem como outros inibidores de bomba de prótons;

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Cetoprofeno

Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados pelo uso da dose mínima efetiva, pelo menor tempo necessário para o controle dos sintomas.

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 e/ou nos rins.

Deve-se ter cautela com o uso de medicações concomitantes as quais podem aumentar o risco de ulceração ou sangramento, como os corticosteroides orais, anticoagulantes como a varfarina, inibidores seletivos da recaptação da serotonina ou agentes antiplaquetários como a aspirina.

A associação com omeprazol diminui a toxicidade gastrointestinal do cetoprofeno. Entretanto, hemorragias, úlceras ou perfurações gastrointestinais, que podem ser fatais, foram reportadas com todos os AINEs durante qualquer período do tratamento, com ou sem sintoma ou histórico prévio de eventos gastrointestinais graves.

O tratamento com PROFENID PROTECT deve ser descontinuado caso ocorra sangramento gastrointestinal ou epigastralgia relacionado ao uso do medicamento.

A frequência das reações adversas aos AINEs é maior em idosos, especialmente sangramento gastrointestinal e perfuração, que podem ser fatais.

Reações cutâneas graves, algumas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, foram relatadas raramente com o uso de AINEs. Existe um risco maior da ocorrência de reações adversas no início do tratamento, na maioria dos casos ocorrendo no primeiro mês. PROFENID PROTECT deve ser descontinuado ao primeiro aparecimento de cutâneo, lesões na mucosa ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

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

Lítio: Risco de aumento dos níveis plasmáticos de lítio, que pode atingir níveis tóxicos devido à diminuição da excreção renal do lítio. Sempre que necessário, os níveis plasmáticos de lítio devem ser cuidadosamente monitorados e os níveis de dosagem de lítio ajustado durante e após a terapia com AINEs.

Pacientes com história prévia de fotossensibilidade ou fototoxicidade devem ser cuidadosamente monitorados.

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

Deve-se ter cautela na administração de cetoprofeno em pacientes com histórico de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca congestiva leve a moderada, pois retenção de líquidos e edema foram reportados após a administração de AINEs.

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

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

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

A função renal e hepática devem ser cuidadosamente monitorizados pelo médico de acordo com o paciente:

- No início do tratamento, a função renal deve ser cuidadosamente monitorado em pacientes com insuficiência cardíaca, cirrose e nefrose, naqueles que usam diuréticos, em pacientes com insuficiência renal crônica, principalmente se estes pacientes são idosos. Nestes pacientes, a administração do cetoprofeno pode induzir a redução no fluxo sanguíneo renal causado pela inibição da prostaglandina e levar à descompensação renal.
- Em pacientes que apresentam exames de função hepática anormais ou com história de doenças hepáticas, recomenda-se uma avaliação periódica pelo médico dos níveis de transaminases, principalmente durante tratamentos prolongados. Raros casos de icterícia e hepatite foram descritos com o uso de cetoprofeno.

Omeprazol

A redução da acidez gástrica aumenta a contagem de bactérias gástricas normalmente presentes no trato gastrointestinal. O tratamento com medicamentos que reduzem a acidez gástrica ocasiona um leve aumento do risco de infecções gastrointestinais por, *Salmonella* e *Campylobacter*, por exemplo.

Deve-se ter cautela na administração concomitante de outros medicamentos com omeprazol, uma vez que podem ocorrer interações medicamentosas. Este cuidado é especialmente importante quando se tratam de medicamentos de baixo índice terapêutico, como a varfarina e a fenitoína. Devem-se medir os níveis desses compostos uma vez que pode ser necessária uma redução da dose. Os níveis de ciclosporina podem ser aumentados e, portanto, os níveis plasmáticos devem ser monitorados.

Cegueira e surdez foram relatados com a utilização de omeprazol injetável. Apesar de estes eventos não serem conhecidos para a forma farmacêutica oral, recomenda-se o monitoramento visual e auditivo de pacientes gravemente debilitados.

A administração concomitante de atazanavir com inibidores de bomba de prótons não é recomendada.

- **Gravidez e amamentação**

Cetoprofeno

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.

Não existe evidência de malformação fetal ou toxicidade ao embrião durante o primeiro e segundo trimestres da gestação em camundongos e ratos. Em coelhos foram relatados leves efeitos de toxicidade ao embrião provavelmente relacionados à toxicidade materna.

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.

Omeprazol

Visto que os anti-inflamatórios não esteroidais e o omeprazol são excretados no leite materno, PROFENID® PROTECT não é recomendado em mulheres em período de lactação.

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

População Especial

- Pacientes idosos, pacientes com insuficiência renal leve a moderada, insuficiência hepática ou insuficiência cardíaca congestiva é necessário uma dose inicial reduzida (100 mg de cetoprofeno associada com 20 mg de omeprazol).
- Pacientes com insuficiência renal deve ser cuidadosamente monitorado e deve-se manter a menor dose eficaz diária.
- O aumento de dose deve ser feito somente sob orientação médica.
- A segurança e eficácia do uso de PROFENID PROTECT em pacientes pediátricos, não foram estabelecidas.

Alterações na capacidade de dirigir e operar máquinas

Os pacientes devem ser advertidos sobre o risco de ocorrência de sonolência, tontura, convulsão ou distúrbios visuais durante o tratamento com cetoprofeno e omeprazol e orientados a não dirigir, operar máquinas ou participar de atividades nas quais estes sintomas possam representar risco para ele próprio e para outros, caso estes sintomas apareçam.

Atenção diabéticos: contém açúcar (104,7 mg de sacarose)

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- **Associações contraindicadas:**

Com Omeprazol

- Nelfinavir: a administração concomitante de omeprazol com nelfinavir é contraindicada. A administração concomitante de omeprazol (40 mg uma vez ao dia) reduziu a exposição média do nelfinavir por cerca de 40% e a exposição média do metabólito farmacologicamente ativo M8 foi reduzido por cerca de 75-90%. A interação pode também envolver inibição do CYP2C19.

- **Associações não recomendadas:**

Com Cetoprofeno

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

- Anticoagulantes (heparina e varfarina) e inibidores de agregação plaquetária (exemplo: ticlopidina, clopidogrel): aumento do risco de sangramento. Se a administração concomitante for inevitável, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados.
- Lítio: risco de aumento dos níveis plasmáticos de lítio, pela diminuição da sua excreção renal, podendo atingir níveis tóxicos. Deve-se realizar, se necessário, um cuidadoso monitoramento dos níveis de lítio no plasma e ajuste posológico do mesmo durante e após tratamento com anti-inflamatórios não esteroidais.
- 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.
- Álcool: risco de efeitos adversos gastrointestinais, incluindo ulceração ou hemorragia; pode aumentar o risco de toxicidade hepática.
- Outros medicamentos fotossensibilizantes: pode causar efeitos fotossensibilizantes adicionais.
- Colchicina: aumenta o risco de ulceração ou hemorragia gastrointestinal. A inibição da agregação plaquetária promovida por AINEs adicionada aos efeitos da colchicina nos mecanismos de coagulação sanguínea (a colchicina pode causar trombocitopenia em uso crônica e defeitos na coagulação, incluindo coagulação intravascular disseminada em superdose), pode aumentar o risco de sangramento em outros locais que não seja o trato gastrointestinal.

• **Associações que requerem precaução:**

Com Cetoprofeno

- Corticosteroides: aumento do risco de sangramento ou ulceração gastrointestinal.
- Diuréticos: pacientes utilizando diuréticos, particularmente desidratados, apresentam maior risco de desenvolvimento de insuficiência renal devido à diminuição do fluxo sanguíneo renal causada pela inibição de prostaglandina. Além disso, o efeito anti-hipertensivo do diurético é reduzido. Estes pacientes devem ser reidratados antes de se iniciar tratamento concomitante e a função renal dos mesmos deve ser monitorada quando o tratamento for iniciado.
- 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 co-administração de um inibidor da ECA / antagonista da angiotensina II e de um agente que inibe a ciclo-oxigenase pode promover a deterioração da função renal, incluindo possibilidade de insuficiência renal aguda.
- Metotrexato em doses menores do que 15 mg/semana: durante as primeiras semanas de tratamento em associação, deve-se monitorizar o hemograma semanalmente. 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 hemorrágico. Reforçar a vigilância clínica e monitorar o tempo de sangramento com maior frequência.

Com Omeprazol

- Atazanavir: redução na exposição dos níveis de atazanavir: a administração concomitante de atazanavir com inibidores de bomba de prótons não é recomendada. Se a combinação de atazanavir com um inibidor de bomba de prótons é julgada inevitável, um monitoramento clínico cuidadoso (exemplo resistência viral) é recomendado em combinação com um aumento da dose de atazanavir para 400 mg com 100 mg de ritonavir; a dose de omeprazol 20 mg não deve ser excedida.
- Medicamentos metabolizados pelo citocromo P-450: o omeprazol é metabolizado no fígado pelas isoformas do citocromo P-450 (principalmente CYP2C19, S-mefenitoína hidroxilase) e inibe as enzimas da subfamília CYP2C (CYP2C19 e CYP2C9) e pode retardar a eliminação de outras substâncias metabolizadas por estas enzimas. Este fato foi observado com medicamentos como a fenitoína, varfarina e benzodiazepínicos, como o diazepam, triazolam e flurazepam. Recomenda-se o monitoramento periódico de pacientes que recebem varfarina ou fenitoína e uma redução na dose destes medicamentos pode ser necessária. Outras substâncias ativas que podem ser afetadas são: hexabarbital, citalopram, imipramina e clomipramina. Omeprazol pode inibir o metabolismo hepático do dissulfiram, foram relatados alguns casos isolados de rigidez muscular possivelmente relacionados.
- Clopidogrel: o uso concomitante de clopidogrel e inibidores fortes ou moderados do CYP2C19 (exemplo omeprazol) não é recomendado. O clopidogrel é metabolizado a seu metabólito ativo parcialmente pelo CYP2C19, o uso concomitante de drogas que inibem a atividade desta enzima deve ser considerado como resultado na redução nos níveis do metabólito ativo do clopidogrel.
- Ciclosporina: os níveis plasmáticos de ciclosporina devem ser monitorados em pacientes tratados com omeprazol, uma vez que pode ocorrer aumento dos níveis desta substância.
- Digoxina: o tratamento concomitante com omeprazol e digoxina em indivíduos saudáveis conduz a um aumento de 10% na biodisponibilidade da digoxina como consequência do aumento do pH gástrico.

• **Associações a serem consideradas:**

Com Cetoprofeno

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

Com Omeprazol

- Cetoconazol e itraconazol: devido à acidez intragástrica diminuída, a absorção do cetoconazol ou itraconazol poderá ser reduzida durante o tratamento com omeprazol.
- Vitamina B12: o omeprazol pode reduzir a absorção oral da vitamina B12. Este fato deve ser levado em consideração em pacientes com níveis basais baixos, que são submetidos a tratamento de longa duração com omeprazol.
- Inibidores da CYP2C19 e/ou CYP3A4: visto que o omeprazol é metabolizado pela CYP2C19 e CYP3A4, substâncias ativas conhecidas que inibem a CYP2C19 ou CYP3A4 (como claritromicina e voriconazol) podem levar a um aumento nos níveis séricos do omeprazol pela diminuição do índice do metabolismo do omeprazol. O tratamento concomitante de voriconazol resultou em mais do que o dobro da exposição do omeprazol. Como altas doses de omeprazol foi bem tolerado, o ajuste da dose de omeprazol geralmente não é requerido. No entanto, o ajuste de dose deve ser considerado em pacientes com disfunção hepática severa e se o tratamento a longo prazo é indicado.
- Indutores do CYP2C19 e/ou CYP3A4: substâncias ativas conhecidas para induzir o CYP2C19 ou a CYP3A4 (como rifampicina ou erva de São João) podem levar à diminuição dos níveis séricos do omeprazol pelo aumento do índice do metabolismo do omeprazol.

• Associação com alimentos:

Com Cetoprofeno

A administração concomitante de cetoprofeno com alimentos retarda a absorção do cetoprofeno, entretanto não interfere na biodisponibilidade final do cetoprofeno.

Com Omeprazol

A administração concomitante de omeprazol com alimento retarda a absorção do omeprazol, com menor pico de concentração, mas sem afetar a sua biodisponibilidade.

• Interações com exames de laboratório:

Com Cetoprofeno

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

Certas substâncias ou classes terapêuticas possuem potencial de contribuir para a ocorrência de hipercalcemia: sais de potássio, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da enzima conversora da angiotensina, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), heparinas (de baixo peso molecular), ciclosporinas e tacrolimo, e trimetoprima. A ocorrência de hipercalcemia pode estar sujeita à existência de uma combinação de fatores. O risco é aumentado pela combinação das substâncias descritas acima.

Com Omeprazol

Menos de 1% dos pacientes em uso de omeprazol apresentaram pancitopenia, trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucopenia e anemia hemolítica.

Elevação da creatinina sérica foi observada de forma isolada.

Menos de 1% dos pacientes apresentaram alterações das provas de função hepática.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Cápsula dura, de coloração branca opaca contendo microgrânulos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para uso oral.

A cápsula deve ser engolida inteira nas refeições uma vez ao dia, com um copo de água.

A dose diária recomendada é de uma cápsula de 200 mg/20 mg. A dose máxima diária é de 200 mg/20 mg.

O equilíbrio entre os riscos e benefícios deve ser cuidadosamente considerado antes de iniciar o tratamento com 200 mg/20 mg ao dia, e doses mais elevadas não são recomendadas.

Este medicamento é composto por grânulos de omeprazol gastrorresistente a fim de que o mesmo não sofra ação da degradação no estômago, sendo gradualmente absorvido durante a passagem dos microgrânulos do estômago para o intestino. Seu pico plasmático é atingido 5 horas após administração de uma dose única.

Populações Especiais

- Pacientes idosos, pacientes com insuficiência renal leve a moderada, insuficiência hepática ou insuficiência cardíaca congestiva é necessário uma dose inicial reduzida (100 mg de cetoprofeno associada com 20 mg de omeprazol).
- Pacientes com insuficiência renal deve ser cuidadosamente monitorado e deve-se manter a menor dose eficaz diária.
- O aumento de dose deve ser feito somente sob orientação médica.
- A segurança e eficácia do uso de PROFENID PROTECT em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($\geq 1/10$).

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

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

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

Reação muito rara ($< 1/10.000$).

Desconhecido: não pode ser estimado.

Relacionados ao CETOPROFENO

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático:

Raro: anemia hemorrágica.

Desconhecido: agranulocitose, trombocitopenia, aplasia medular.

Distúrbios do sistema imune:

Desconhecido: reações anafiláticas, incluindo choque.

Distúrbios psiquiátricos:

Desconhecido: distúrbio de humor.

Distúrbios do sistema nervoso:

Incomum: cefaleia, tontura, sonolência.

Raro: parestesia.

Desconhecido: convulsão, disgeusia.

Distúrbios oculares:

Raro: visão embaçada.

Distúrbios da audição e labirinto:

Raro: tinido.

Distúrbios cardíacos:

Desconhecido: exacerbação da insuficiência cardíaca.

Distúrbios vasculares:

Desconhecido: hipertensão, vasodilatação.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:

Raro: asma.

Desconhecido: broncoespasmo, particularmente em pacientes com alergia conhecida ao ácido acetilsalicílico e outros AINES.

Distúrbios gastrintestinais:

Comum: dispepsia, náusea, dor abdominal, vômito.

Incomum: constipação, diarreia, flatulência, gastrite.

Raro: estomatite, úlcera péptica.

Desconhecido: exacerbação da colite e doença de Crohn, hemorragia e perfuração gastrointestinal.

Distúrbios hepatobiliares:

Raro: hepatite, aumento dos níveis das transaminases.

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos:

Incomum: rash, prurido.

Desconhecido: reações de fotossensibilidade, alopecia, urticária, angioedema, erupções bolhosas incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

Distúrbios renais e urinários:

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

Distúrbios gerais:

Incomum: edema.

Pesquisas:

Raro: aumento do peso.

Relacionados ao OMEPRAZOL

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático:

Raro: leucopenia, trombocitopenia.

Muito raro: pancitopenia, agranulocitose.

Distúrbios do sistema imune:

Raro: reações de hipersensibilidade como febre, angioedema e reação anafilática/choque.

Distúrbios do metabolismo e nutrição:

Raro: hiponatremia.

Muito raro: hipomagnesemia.

Distúrbios psiquiátricos:

Incomum: insônia.

Raro: agitação, confusão, depressão.

Muito raro: agressão, alucinações.

Distúrbios do sistema nervoso:

Comum: cefaleia.

Incomum: tontura, parestesia, sonolência.

Raro: transtornos do paladar.

Distúrbios oculares:

Raro: visão borrada.

Distúrbios da audição e labirinto:

Incomum: vertigem.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

Raro: broncoespasmo.

Distúrbios gastrintestinais:

Comum: dor abdominal, diarreia, constipação, flatulência, náusea, vômito.

Raro: boca seca, estomatite, candidíase gastrointestinal.

Distúrbios hepatobiliares:

Incomum: aumento das enzimas hepáticas.

Raro: hepatite com ou sem icterícia.

Muito raro: insuficiência hepática, encefalopatia (disfunção do sistema nervoso) em pacientes com doença no fígado pré-existente.

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos:

Incomum: prurido, dermatite, rash, urticária.

Raro: alopecia, fotossensibilidade.

Muito raro: eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (NET).

Distúrbios músculo-esquelético e do tecido conjuntivo:

Raro: mialgia, artralgia.

Muito raro: fraqueza muscular.

Distúrbios renais e urinários:

Raro: nefrite intersticial

Distúrbios do sistema reprodutivo e mama:

Muito raro: ginecomastia.

Distúrbios gerais:

Incomum: mal-estar, edema periférico.

Raro: aumento da sudorese.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Cetoprofeno

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.

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

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

Omeprazol

Raros casos de superdosagem foram relatados com o uso de omeprazol em doses únicas diárias de até 2.400 mg. Sintomas incluindo náusea, vômito, tontura, dor abdominal, diarreia, cefaleia, apatia, depressão e confusão foram relatados.

Entretanto, estes sintomas foram transientes e sem sérias consequências e não é necessário tratamento específico.

Os sintomas devem ser tratados, caso necessário.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS 1.1300.1131

Farm. Resp.: Antonia A. Oliveira
CRF-SP nº 5.854

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

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

CNPJ 02.685.377/0001-57

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Ethypharm

Route de Brezolles, Zone Industrielle de Saint-Arnoult, 28170

Chateaufort-En-Thymerais – França

Importado e embalado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

® Marca Registrada

IB011010 A

Atendimento ao Consumidor



0800-703-0014

sac.brasil@sanofi.com



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 19/02/2013.

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/01/2014		(10458) - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	19/02/2013	0125749/13-8	(10143) - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão de Local de Embalagem Primária	19/02/2013			