

ARTROSIL
(lisinato de cetoprofeno)

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Cápsula dura de liberação prolongada
160 mg e 320 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ARTROSIL

lisinato de cetoprofeno

APRESENTAÇÕES

Cápsula dura de liberação prolongada de 160 mg: embalagens com 4, 10 e 20 cápsulas.

Cápsula dura de liberação prolongada de 320 mg: embalagens com 4, 10 e 20 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura de liberação prolongada de Artrosil 160 mg contém:

lisinato de cetoprofeno.....160 mg

Excipientes: carbômer 934, estearato de magnésio, povidona, talco, eudragit e dietilftalato.

Cada cápsula dura de liberação prolongada de Artrosil 320 mg contém:

lisinato de cetoprofeno.....320 mg

Excipientes: carbômer 934, estearato de magnésio, povidona, talco, eudragit e dietilftalato.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento de: artrose não especificada, coxartrose não especificada, espondiloartrose não especificada, artrite reumatóide não especificada, bursite não especificada, flebite e tromboflebite de localização não especificada, traumatismo superficial de região não especificada do corpo, luxação, entorse e distensão de região não especificada do corpo.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Vinte e seis pacientes com artrite reumatóide e efusão de joelho persistente completaram um estudo aberto de uma semana de duração para avaliar a eficácia e tolerabilidade de dois esquemas de lisinato de cetoprofeno. Os resultados obtidos, incluindo parâmetros clínicos e sinoviais foram comparados com aqueles obtidos em um terceiro grupo de pacientes tratados com naproxeno (controle). Todos os pacientes mostraram uma melhora estatisticamente significativa na redução da rigidez, mas não significativa no alívio de outros parâmetros clínicos. Os níveis de PGE₂ diminuíram significativamente com ambas as drogas com leve prevalência do lisinato de cetoprofeno sobre o naproxeno, já que a administração uma vez ao dia permite melhor adesão ao tratamento, a formulação de liberação prolongada pareceu ser uma alternativa útil às convencionais cápsulas de cetoprofeno e pode ser recomendada para tratamento sintomático da artrite reumatóide.

Um estudo administrou 320 mg de lisinato de cetoprofeno uma vez ao dia em pacientes com desordens reumáticas, havendo melhora clínica satisfatória da maioria dos parâmetros clínicos e boa tolerabilidade, com baixa incidência de problemas gástricos. Concluiu-se que os efeitos clínicos favoráveis e a boa adesão dos pacientes com uma dose única fazem desta uma droga útil para o tratamento de sucesso das desordens reumatóides.

Em um estudo de 15 dias avaliou-se 80 pacientes com dor na coluna e ciática, osteoartrite do quadril e joelho, dor resultante de fratura e dor cervical, que estavam tomando lisinato de cetoprofeno. A droga mostrou-se altamente solúvel, de ação rápida, prolongada e efetiva com efeitos colaterais mínimos mesmo em casos em que foi usada em altas doses. Neste estudo, a droga mostrou sem dúvida uma ação antiflogística assim como uma ação antiprostaglandínica causando desaparecimento da hiperestesia cutânea nos casos em que tal sintoma estava inicialmente presente. A droga demonstrou ser na prática bem tolerada na maioria dos casos. Sua administração não produziu nenhuma modificação significativa nos parâmetros laboratoriais considerados.

Um estudo aberto crossover avaliou a farmacocinética e biodisponibilidade relativa de uma dose oral única de lisinato de cetoprofeno. A cápsula de 320 mg de liberação prolongada foi comparada com a cápsula de 320 mg comum. Dezesesseis voluntários homens saudáveis, com idade de 20 a 39 anos, receberam ambas as preparações, com período de washout de pelo menos 96 horas entre as doses. A cápsula de liberação prolongada teve absorção mais rápida e melhor biodisponibilidade do que a cápsula comum. Consequentemente, concluiu-se que assim como a cápsula comum, a de liberação prolongada é adequada para administração em dose única, mas dá melhores resultados quando se pensa em eficácia clínica. Nenhum efeito colateral foi reportado ou observado com ambas as formulações.

Um estudo multicêntrico aberto e não comparativo foi realizado com 2386 pacientes para avaliar a eficácia terapêutica e a tolerância do lisinato de cetoprofeno no tratamento de patologias comuns da prática clínica e ortopédica, como: lombalgia/lombociatalgia, artrite/artrose, tendinite, entorse, contusão, distensão muscular e/ou outros processos algícos, na dose de 160 mg duas vezes ao dia, por 7 dias. A avaliação global de eficácia clínica apresentou resultados excelentes e bons em 91,5% dos casos. A tolerabilidade global evidenciou 91,5% de casos excelentes e bons, sendo que houve necessidade de interromper o tratamento em apenas 2,6% dos pacientes. Na avaliação da dor pelos pacientes, 95,6% apresentaram dor moderada a intensa na visita inicial e no retorno final apenas 6,2%. Na avaliação clínica da eficácia pelo médico a dor em repouso melhorou 97% na visita final em relação a visita inicial. Concluiu que o lisinato de cetoprofeno é eficaz e seguro, como anti-inflamatório e analgésico, no tratamento de patologias ortopédicas, reumatológicas e traumáticas.

Um estudo realizado entre 1987-1988 utilizou a cápsula de liberação prolongada de 320 mg de lisinato de cetoprofeno em 2945 pacientes com patologias osteo-artro-reumáticas. A tolerabilidade foi considerada satisfatória por 94,1% dos médicos enquanto 92,1% acharam que a relação risco-benefício foi positiva. Concluiu que a droga mostrou ter um índice mais que adequado de segurança.

Carrabba M, et al. Ketoprofen lysine in rheumatoid arthritis: efficacy and tolerability of two therapeutic schedules with evaluations of synovial prostaglandin levels. *Current therapeutic research* Vol. 42, No. 1, July 1987.

Chevallard M, et al. Effectiveness and tolerability of ketoprofen lysine, once a day, in patients with rheumatic disorders. *Drugs Exptl. Clin. Res.* XIII (5) 293-296 (1987).

Di Muria GV, Cantalamessa G, Allegra M, Messina Denaro S. Ketoprofen-Lys: a clinical study and evaluation in 80 cases. *Algologia*, 1 (1982) 127-140.

Fincato G, Ferrari M, Scapinelli AC. Pharmacokinetic comparison of 320 mg of two different oral capsule formulations of ketoprofen-lysine salt in healthy volunteers. *Advances in therapy* Volume 10, No. 4, July/August 1993.

Peloggia CCN, Brito Neto AJ, Cunha J. Avaliação da eficácia terapêutica e da tolerância do antiinflamatório lisinato de cetoprofeno, na forma cápsulas. Estudo multicêntrico aberto e não comparativo. *RBM – Rev. Bras. Med.* Vol.57 – No. 6, Junho de 2000.

Rapisardi MI et al. Rapporto rischio-beneficio del trattamento con ketoprofene sale di lisina in ortopedia, fisioterapia e reumatologia. *Gazzeta Medica Italiana – Archivio Scienze Mediche* Vol. 149, N. 4.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O lisinato de cetoprofeno possui pronunciada ação analgésica, anti-inflamatória e antipirética.

A manifestação flogística dolorosa é anulada ou atenuada, favorecendo a mobilidade articular.

O lisinato de cetoprofeno possui maior solubilidade e melhor tolerabilidade, sobretudo no sistema gastrointestinal em relação ao cetoprofeno-ác. 2-(3-benzoilfenil) propiônico.

A forma de liberação prolongada controla a liberação do princípio ativo, do ambiente ácido ao ambiente neutro, o que permite uma dupla atividade terapêutica: a primeira imediata, a segunda de prolongar a absorção do fármaco, mantendo o nível plasmático do medicamento por 24 horas.

O lisinato de cetoprofeno é pouco tóxico, com uma DL50, conforme a via de administração, de cerca de 300 mg/kg no rato equivalente a 80-100 vezes à dose ativa como anti-inflamatório e analgésico. O produto não é teratogênico e não está correlacionado quimicamente com fármacos nos quais se nota ação cancerígena.

Propriedades Farmacocinéticas

O lisinato de cetoprofeno de liberação imediata é rapidamente absorvido, com máxima concentração plasmática a 60 a 90 minutos por via oral, a meia vida é de 1 a 2 horas.

O cetoprofeno passa para o líquido sinovial e persiste a uma taxa superior à concentração plasmática após 4 horas de administração oral.

A eliminação é essencialmente urinária e *in natura*: 50% do produto administrado por via sistêmica é excretado na urina em 6 horas.

A metabolização é relevante: cerca de 55% do produto administrado por via sistêmica é encontrado sob forma de metabólito na urina.

Pelo que diz respeito em particular à forma de liberação prolongada, a experiência farmacocinética no homem evidencia o seguinte:

- Concentração máxima no plasma mais baixa;
- Mudança do tempo de pico de 1 a 1,5 horas para 4 a 6 horas de administração;
- Aumento do tempo de permanência da droga no plasma sanguíneo de cerca de 5 a 6 horas a cerca de 20 a 24 horas;
- Biodisponibilidade não inferior a 80%.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Artrosil não deve ser utilizado em pacientes que tenham úlcera péptica na fase ativa, anamnese positiva de úlcera péptica recorrente, dispepsia crônica, gastrite, insuficiência renal grave, leucopenia e plaquetopenia, grave distúrbio de hemocoagulação e hipersensibilidade a quaisquer componentes de sua fórmula.

Sensibilidade cruzada

Existe a possibilidade de hipersensibilidade cruzada com ácido acetilsalicílico ou outros fármacos anti-inflamatórios não esteroidais. Portanto, o cetoprofeno não deve ser administrado a pacientes nos quais o ácido acetilsalicílico ou outros fármacos anti-inflamatórios não esteroidais tenham provocado sintomas de asma, rinite e/ou urticária.

O uso de lisinato de cetoprofeno, apesar de não ter evidências de ocorrência de malformações fetais, não é recomendado para ser utilizado durante o primeiro e o último trimestre de gestação sem a recomendação e acompanhamento médicos rigorosos, pois há risco de ocorrência de hipertensão pulmonar e toxicidade renal no feto, característica comum aos inibidores da síntese de prostaglandinas. Pode também levar ao aumento do tempo de sangramento das gestantes e fetos e conseqüentemente eventuais manifestações hemorrágicas no recém-nascido.

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Populações especiais

- Uso em pacientes com asma brônquica ou diáteses alérgicas:

O uso de cetoprofeno em pacientes com asma brônquica ou com diáteses alérgicas pode provocar uma crise asmática.

- Uso em pacientes com insuficiência renal:

Em pacientes com função renal comprometida, a administração de cetoprofeno deve ser efetuada com particular cautela levando-se em consideração a eliminação essencialmente renal do fármaco.

Gravidez e lactação

Embora não tenha sido observada experimentalmente toxicidade embriofetal com cetoprofeno nas doses previstas para uso clínico, a administração em mulheres grávidas ou em fase de amamentação não é recomendada.

Categoria de risco na gravidez: C.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

MEDICAMENTO-MEDICAMENTO

Gravidade: Maior

Efeito da interação: devido à elevada ligação de cetoprofeno com proteínas plasmáticas, é necessário reduzir a dosagem de anticoagulantes, quando administrados concomitantemente.

Medicamentos: Anticoagulantes (como a varfarina).

Efeito da interação: o uso com ácido acetilsalicílico reduz o nível sérico de cetoprofeno e aumenta o risco de distúrbios gastrintestinais.

Medicamento: ácido acetilsalicílico.

Efeito da interação: foi observado aumento da toxicidade do metotrexato em decorrência da diminuição de seu *clearance* renal.

Medicamento: metotrexato.

Gravidade: Moderada

Efeito da interação: no caso da administração com lítio há aumento de seu nível sérico podendo levar à intoxicação.

Medicamento: lítio.

Efeito da interação: a probenecida reduz as perdas de cetoprofeno e aumenta seu nível sérico.

Medicamento: probenecida.

A literatura cita ainda as seguintes interações, apesar de não possuírem significância clínica relevante:

A metoclopramida reduz a biodisponibilidade do cetoprofeno e pode ocorrer uma pequena redução de sua absorção no uso simultâneo com hidróxidos de magnésio ou alumínio. Devido à elevada ligação de cetoprofeno com proteínas plasmáticas, é necessário reduzir a dosagem de fenitoínas ou sulfonamidas (como sulfadiazina) quando administrados concomitantemente.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 36 meses a contar da data de sua 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

Artrosil 160 mg: cápsula com tampa de cor verde gravada “Artrosil” e corpo marfim gravado “160 mg”, contendo *pellets* brancos. Artrosil 320 mg: cápsula com tampa de cor verde gravada “Artrosil” e corpo laranja gravado “320 mg”, contendo *pellets* brancos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Artrosil 160 mg: Tomar uma cápsula duas vezes ao dia, com líquidos por via oral, durante ou após às refeições. A duração do tratamento deve ser a critério médico.

Artrosil 320 mg: Tomar uma cápsula ao dia, com líquidos por via oral, durante ou após às refeições. A duração do tratamento deve ser a critério médico.

O produto pode ser tomado junto às refeições ou com leite, a fim de evitar possíveis distúrbios gastrintestinais.

De acordo com os estudos disponíveis, o limite máximo de uso diário é de 320 mg.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): Assim como com outros anti-inflamatórios não esteroidais, podem ocorrer distúrbios transitórios, no trato gastrintestinal, tais como gastralgia, náusea, vômito, diarreia e flatulência; hemorragia gastrintestinal, astenia, sensação de vertigem, exantema cutâneo.

A literatura cita ainda as seguintes reações adversas, sem frequências conhecidas: discinesia transitória e cefaleia.

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

10. SUPERDOSE

Não há relato de fenômenos de superdose, mas se ocorrer recomenda-se a hospitalização do paciente e lavagem gástrica para eliminação rápida do produto. Deve ser aplicado o tratamento sintomático.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0128

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP nº 30.138

Registrado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar
São Paulo - SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Fabricado por:

Valpharma S.p.A
Serravalle – República de San Marino

Importado e embalado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Guarulhos - SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/06/2014	0470940/14-3	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	13/06/2014	0470940/14-3	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	13/06/2014	Adequação à RDC 47/2009.	VP/VPS	Cápsula dura de liberação prolongada de 160 mg e 320 mg
02/06/2015	0489445/15-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02/06/2015	0489445/15-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02/06/2015	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO.	VP/VPS	Cápsula dura de liberação prolongada de 160 mg e 320 mg
28/03/2016	1419217/16-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	09/08/2013	0655565/13-9	Inclusão de Local de Fabricação do Medicamento de Liberação Modificada	29/02/2016	APRESENTAÇÕES DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Cápsula dura de liberação prolongada de 160 mg e 320 mg
27/04/2016	1631722/16-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/04/2016	1631722/16-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/04/2016	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO.	VP/VPS	Cápsula dura de liberação prolongada de 160 mg e 320 mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
27/10/2016	2430389/16-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12			Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12		DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Cápsula dura de liberação prolongada de 160 mg e 320 mg
30/03/2021	1220546/21-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário -RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP/VPS APRESENTAÇÕES VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Cápsula dura de liberação prolongada de 160 mg e 320 mg
19/01/2022	-	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS CORREÇÃO DOS ITENS DA BULA	VPS	Cápsula dura de liberação prolongada 160 mg e 320 mg