

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

AXIFLENNID[®]

Halex Istar Indústria Farmacêutica S.A.

Solução para Infusão

1 mg/mL

Axiflennid[®]

cetoprofeno



APRESENTAÇÕES:

Solução para infusão de cetoprofeno 1 mg/mL - Caixa contendo 10 bolsas plásticas de 100 mL.

Solução para infusão de cetoprofeno 1 mg/mL - Caixa contendo 60 bolsas plásticas de 100 mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA

SISTEMA FECHADO – SOLUFLEX[®]

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Axiflennid[®] (cetoprofeno 0,1%)

Cada mL da solução contém:

cetoprofeno..... 1mg

Excipientes: cloridrato de arginina, álcool benzílico, ácido cítrico, cloreto de sódio, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis.

Conteúdo eletrolítico:

sódio (Na⁺) 154 mEq/L

cloreto (Cl⁻) 154 mEq/L

Osmolaridade: 391 mOsm/L

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Axiflennid[®] 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, o **Axiflennid[®]** 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).

Oberhofer D. e colaboradores 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 IV de tramadol, em caso de analgesia inadequada (OBERHOFER D. et al., 2005).

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 em curto prazo do cetoprofeno para melhorar a qualidade de analgesia, após cirurgia abdominal maior, sem efeitos adversos significativos (OBERHOFER D. et al., 2005).

Subramaniam R. e colaboradores realizaram um estudo que compara a eficácia do cetoprofeno e petidina para analgesia perioperatória 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 2mg/kg de cetoprofeno ou 1mg/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 (SUBRAMANIAM R. et al., 2003).

Dor pós-operatória e episódios de náuseas e vômitos foram avaliados à recuperação (0 horas), 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 (SUBRAMANIAM R. et al., 2003).

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. e colaboradores realizaram estudo randomizado, controlado, estudo duplo-cego para 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) (PRIYA V. et al., 2002).

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) (PRIYA V. et al., 2002).

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 preemptiva com cetoprofeno por via intravenosa (100mg) produz melhor alívio da dor no pós-operatório em pacientes submetidos a cirurgia de mama (PRIYA V. et al., 2002).

No estudo realizado por Basto ER. e colaboradores 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 (BASTOS ER. et al., 2001).

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) (BASTOS ER. et al, 2001). 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 1ª e 2ª 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 24h foram registrados (BASTOS ER. et al., 2001).

O grupo cetoprofeno apresentou menor escala numérica ($P < 0,05$), recebeu menos de morfina nas primeiras 24h após a cirurgia ($7,4 \pm 5$ vs $11,7 \pm 6$ mg, $P < 0,05$), teve menos episódio de náuseas e vômito (21 vs 38, $P < 0,05$), e era menos propenso a necessitar de oxigênio após 1h na sala de recuperação (33 vs 59 pacientes, $P < 0,05$) (BASTOS ER. et al, 2001).

Os dois grupos tiveram o mesmo volume de 24h de drenagem do líquido cervical ($72,5 \pm 43$ vs 70 ± 42 mL, $P > 0,2$), com mesma concentração ($5,9 \pm 3,4$ vs $6,4 \pm 2,8$ g por 100mL, $P > 0,1$) e massa de hemoglobina ($3,9 \pm 2,8$ vs $4,2 \pm 2,5$ 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 (BASTOS ER. et al., 2001).

O efeito aditivo de AINEs administrado com propacetamol após a cirurgia ortopédica maior não foi estudado. Este estudo prospectivo, realizado por Aubrun F. e colaboradores, 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 8h ou placebo, no pós-operatório (AUBRUN F. et al., 2000).

Todos os pacientes receberam propacetamol e morfina (titulação IV seguida por analgesia controlada pelo paciente (PCA) durante 24h). 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 ($P = 0,002$) (AUBRUN F. et al., 2000).

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 à cirurgia da coluna vertebral e que receberam propacetamol (AUBRUN F. et al., 2000).

Hommeril JL e colaboradores, em um estudo duplo-cego, randomizado, compararam-se os efeitos de cetoprofeno IV 200 mg, seguido de 12,5 mg/hora durante 13h, 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 2h posteriormente (HOMMERIL JL. et al., 1994).

Redução da dor após 1h 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) (HOMMERIL JL. et al., 1994).

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 (HOMMERIL JL. et al., 1994).

Referências Bibliográficas:

OBERHOFER D., SKOK J., NESEK-ADAM V., Intravenous ketoprofen in postoperative pain treatment after major abdominal surgery. *World J Surg.* 2005 Apr; 29(4):446-9.

SUBRAMANIAM 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.

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.

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.

BASTO ER, WAITROP C, MOUREY FD, LANDRU JP, EURIN BG, JACOB LP. Intravenous ketoprofen in thyroid and parathyroid surgery. *Anesth Analg.* 2001 Apr;92(4):1052-7.

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.

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

Axiflennid® 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 do **Axiflennid®**.

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 $26,4 \pm 5,4$ µg/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 7L.

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

Axiflennid® 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 (ver em “**REAÇÕES ADVERSAS**”).
- Pacientes com úlcera péptica/hemorragica ou com histórico.
- Pacientes com histórico de sangramento ou perfuração gastrointestinal, relacionada ao uso de AINEs.
- Paciente com hemorragia gastrointestinal, 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 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/hemorragica ou histórico.

Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

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 (ver em “**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 não-AAS 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.

Assim como para os demais AINEs, 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.

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

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.

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.

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.

O conservante álcool benzílico tem sido associado a eventos adversos graves e à morte em pacientes pediátricos. Embora doses terapêuticas normais desse medicamento forneçam quantidades de álcool benzílico substancialmente menores que as relatadas em associação com esses eventos, a quantidade mínima de álcool benzílico que pode causar toxicidade não é conhecida. O risco de toxicidade do álcool benzílico depende da quantidade administrada e da capacidade do fígado e rins de desintoxicação da substância química. Crianças prematuras e que nasceram com peso baixo estão mais propensas a desenvolver a toxicidade. Devido ao risco de acúmulo e toxicidade (acidose metabólica) relacionados ao álcool benzílico, grandes volumes de Axiflennid[®] devem ser administrados com cautela e apenas se necessário em pacientes com comprometimento hepático ou renal.

Este medicamento contém álcool benzílico, que pode ser tóxico, principalmente para recém-nascidos e crianças de até 3 anos.

Outros grupos de risco:

Deve-se ter cautela quando Axiflennid[®] for administrado em pacientes com histórico de doença gastrointestinal (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 (ver em “**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.

Este medicamento é contraindicado em caso de suspeita de dengue, pois pode aumentar o risco de sangramentos.

O tratamento com este medicamento por mais de 7 dias aumenta o risco de ocorrência de graves efeitos renais, cardiovasculares e gastrointestinais.

Este produto contém Cetoprofeno, que pode causar reações alérgicas, como a asma, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Este medicamento não deve ser utilizado por pacientes que tenham úlcera estomacal.

Este medicamento contém 3,541 mg/ml de sódio, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

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 hiperpotassemia (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 hiperpotassemia pode aumentar quando os medicamentos mencionados acima são administrados concomitantemente (ver em “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”).

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

- **Diuréticos:** pacientes utilizando diuréticos, particularmente os desidratados, apresentam maior risco de desenvolvimento de insuficiência renal secundária 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 (ver em “**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 gastrointestinal, perfuração e hemorragia (ver em “**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 (beta-bloqueadores, 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 gastrointestinal.

Exames de laboratório

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Axiflennid® solução para infusão intravenosa, deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade. O prazo de validade do **Axiflennid®** é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Para garantir a integridade das caixas de embarque e evitar danos no produto **Axiflennid®** ou microfuros que interferem na sua estabilidade deve-se respeitar o empilhamento máximo indicado na caixa do produto.

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 do produto: **Axiflennid®** é uma solução límpida, incolor, isenta de partículas estranhas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Axiflennid® deve ser administrado somente por via intravenosa.

Axiflennid®: 100 mg a 300 mg ao dia.

Axiflennid® é uma solução pronta para o uso e deve ser administrado por infusão intravenosa lenta, aproximadamente por 20 minutos e não deve ser administrado com outros medicamentos.

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

Dose máxima diária recomendada: 300 mg.

Administrar o **Axiflennid®** separadamente de outros medicamentos.

Populações especiais:

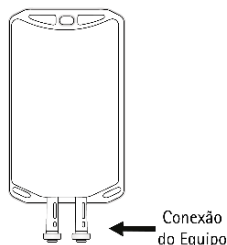
- **Crianças:** a segurança e eficácia do uso de **Axiflennid®** em crianças não foram estabelecidas.

- **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 (ver em “**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 (ver em “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**” E “**PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS**”).

Não há estudos dos efeitos de **Axiflennid®** IV administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intravenosa.

Soluflex (Trilaminado)



Devido ao risco de acúmulo e toxicidade (acidose metabólica) relacionados ao álcool benzílico, grandes volumes de Axiflennid® devem ser administrados com cautela e apenas se necessário em pacientes com comprometimento hepático ou renal.

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 (ver em “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”).

Distúrbios auditivos e do labirinto:

-Rara: tinnitus.

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 exantematosa aguda generalizada.

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, hiperpotassemia (ver em “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” E “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Investigações:

-Rara: ganho de peso.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país 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 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.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0311.0183

Registrado e produzido por: Halex Istar Indústria Farmacêutica S.A.
BR 153, Km 3, Conjunto Palmares, Goiânia-GO
CNPJ: 01.571.702/0001-98
Indústria Brasileira

SAC: 0800 646 6500

**USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE
VENDA SOB PRESCRIÇÃO**



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
---	---	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	- Adequação à RDC 768/2022 - COMPOSIÇÃO - Item 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - Item 4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Item 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1MG/ML SOL INFUS IV CX 10 ENVOL BOLS PLAS PES/PE/PP TRANS SIST FECH X 100 ML 1MG/ML SOL INFUS IV CX 60 ENVOL BOLS PLAS PES/PE/PP TRANS SIST FECH X 100 ML
29/10/2021	4284740/21-1	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	- Inclusão Inicial do Texto de Bula	VP/VPS	1MG/ML SOL INFUS IV CX 10 ENVOL BOLS PLAS PES/PE/PP TRANS SIST FECH X 100 ML 1MG/ML SOL INFUS IV CX 60 ENVOL BOLS PLAS

									PES/PE/PP TRANS SIST FECH X 100 ML
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--