

Proinflac®
Bula do Profissional de Saúde

Proinflac®

LABORATÓRIOS B. BRAUN S.A.

SOLUÇÃO INJETÁVEL

4 mg/mL – Frasco de 100mL

Proinflac®
ibuprofeno

APRESENTAÇÕES

Proinflac® é uma solução injetável de ibuprofeno límpida, incolor a amarela pálida, sem partículas em frasco ampola de plástico transparente de 100mL na concentração 4mg/ml - Embalagens contendo 10 ou 20 unidades por caixa.

Via de Administração: **VIA INTRAVENOSA.**

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS.

COMPOSIÇÃO

Cada ml de solução injetável de **Proinflac®** contém 4mg de ibuprofeno.

Cada frasco de 100ml contém 400mg de ibuprofeno.

Excipientes: arginina, cloreto de sódio, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, água para injetáveis

Osmolaridade: 310-360 mOsm/L

pH: 6,8 – 7,8

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Proinflac® é indicado para o tratamento sintomático de curta duração da dor aguda moderada e da febre em crianças acima de 12 anos e adultos, quando a administração por via intravenosa é clinicamente justificada ou quando outras vias de administração não são possíveis.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos demonstraram a eficácia e segurança do ibuprofeno no alívio de vários tipos de dor e na redução da febre.

Alívio da dor

Estudos clínicos demonstraram a eficácia e segurança do uso intravenoso de ibuprofeno na redução do consumo de morfina nas primeiras 24 horas de pós-operatório, bem como no alívio da dor pós-operatória quando comparado a placebo.

Um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo controlado, avaliou o efeito da administração intravenosa de 400 mg e 800 mg de ibuprofeno no tratamento da dor pós-operatória em 406 pacientes adultos selecionados para cirurgias abdominais ou ortopédicas. O uso de 800 mg de ibuprofeno reduziu significativamente o consumo de morfina nas primeiras 24 horas pós-operatórias, enquanto o uso de 400 e 800mg de ibuprofeno foi associado a redução significativa da dor em repouso e com movimento em comparação com o placebo.¹ Resultados similares foram observados em um estudo prospectivo com 206 pacientes europeus elegíveis ao mesmo tipo de cirurgia, onde administração intravenosa pré-operatória de ibuprofeno 800mg a cada 6 horas diminuiu o consumo de morfina e a pontuação da escala de dor.²

Um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, placebo controlado, avaliou o efeito da administração intravenosa de ibuprofeno na redução do consumo de opioide após 24 horas de pós-operatório e no manejo da dor em 60 pacientes adultos submetidos a laparoscopia colecistectomia. Observou-se uma redução de 45% do consumo de opioide nas primeiras 24 horas e, em termos, gerais, reduziu o escore de dor quando comparado ao placebo.³

Quando comparado ao uso de analgésicos orais (paracetamol), o uso de 600 mg ibuprofeno a cada 6 horas por 3 dias não demonstrou diferença significativa na redução da dor de 36 pacientes submetidos a cirurgia de remoção do terceiro molar.⁴

Febre

Um estudo clínico duplo-cego, placebo controlado, avaliou o uso de 400 mg de ibuprofeno intravenoso na redução da febre em 30 pacientes com malária. Os tempos para a temperatura média reduzir abaixo de 37,0°C foram de 3 horas para ibuprofeno e 20 horas para o placebo. Portanto, ibuprofeno intravenoso foi eficaz na redução da febre em pacientes febris com malária.⁵

Observou-se que todas as doses de ibuprofeno intravenoso (100mg, 200mg e 400 mg) foram eficazes na redução da febre em grupos críticos e não críticos em pacientes hospitalizados, com a febre reduzida às quatro horas e nas primeiras 24 horas após a administração. No entanto, a dose de 400 mg foi eficaz para baixar a temperatura ao normal e mantê-la nas primeiras 24 horas de administração.⁶

Referências:

- 1.Southworth S, Peters J, Rock A, Pavliv L. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous ibuprofen 400 and 800 mg every 6 hours in the management of postoperative pain. Clin Ther. 2009 Sep;31(9):1922–35.
- 2.Gago Martínez A, et. al. Intravenous Ibuprofen for Treatment of Postoperative Pain: A Multicenter, Double Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. PLoS ONE. 2016;11(5): e0154004.
- 3.Ahiskalioglu EO, et. al. Effects of single-dose preemptive intravenous ibuprofen on postoperative opioid consumption and acute pain after laparoscopic cholecystectomy. Medicine (Baltimore). 2017 Feb;96(8): e6200
- 4.Björnsson GA, Haanaes HR, Skoglund LA. A randomized, double-blind crossover trial of paracetamol 1000 mg four times daily vs. ibuprofen 600 mg: effect on swelling and other postoperative events after third molar surgery. Br J Clin Pharmacol. 2003 Apr;55(4):405–12.
- 5.Krudsod S, et al. Intravenous ibuprofen (IV-ibuprofen) controls fever effectively in adults with acute uncomplicated Plasmodium falciparum malaria but prolongs parasitemia. Am J Trop Med Hyg. 2010 Jul;83(1):51–5.
- 6.Morris PE, et.al. A multi-center, randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous ibuprofen for the treatment of fever in critically ill and non-critically ill adults. Crit Care. 2010;14(3): R125.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Farmacodinâmica:**

O ibuprofeno é um medicamento anti-inflamatório não esteroidal (AINE) que, em modelos de experimentação animal, demonstrou ser eficaz, provavelmente pela inibição da síntese de prostaglandinas. Em humanos, o ibuprofeno possui efeito antipirético, reduz a dor e o inchaço relacionados à inflamação. Além disso, o ibuprofeno inibe reversivelmente a agregação plaquetária induzida por ADP e colágeno.

Existe uma correlação entre os níveis plasmáticos de ibuprofeno, suas propriedades farmacodinâmicas e perfil geral de segurança. O mecanismo de ação e farmacologia do ibuprofeno administrado por via intravenosa não difere do mecanismo de ação do ibuprofeno administrado por via oral.

Dados experimentais indicam que o ibuprofeno pode inibir competitivamente o efeito do ácido acetilsalicílico em baixas doses sobre agregação plaquetária quando estes são administrados concomitantemente. Alguns estudos farmacodinâmicos mostram que, quando doses únicas de 400 mg de ibuprofeno foram administradas no período de 8 horas antes ou após 30 minutos após a administração de ácido acetilsalicílico (81 mg), ocorreu uma diminuição do efeito do ácido acetilsalicílico sobre a formação de tromboxano ou sobre a agregação plaquetária. Embora existam incertezas com relação à extrapolação desses dados para a situação clínica, a possibilidade de que o uso regular e prolongado de ibuprofeno possa reduzir o efeito cardioprotetor de baixas doses de ácido acetilsalicílico não pode ser excluída. No entanto, não é provável qualquer efeito clinicamente relevante com o uso ocasional de ibuprofeno.

Grupo farmacoterapêutico: produtos anti-inflamatórios e anti-reumáticos, não esteróides. Derivados do ácido propiônico. Ibuprofeno.

Código ATC: M01AE01

Farmacocinética:**Absorção**

Proinflac® é administrado por via intravenosa, portanto, não há processo de absorção e a biodisponibilidade do ibuprofeno é 100%. Após a administração intravenosa de ibuprofeno, a concentração máxima (C_{max}) do enantiômero-S (ativo) e do enantiômero-R é atingida em aproximadamente 40 minutos, com uma taxa de infusão de 30 minutos.

Distribuição

O volume estimado de distribuição é de 0,11 a 0,21L/ kg. O ibuprofeno liga-se extensamente às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina.

Biotransformação

O ibuprofeno é metabolizado no fígado em dois metabólitos farmacologicamente inativos, e estes, juntamente com o ibuprofeno não metabolizado, são eliminados principalmente pelo rim.

Após administração oral, o ibuprofeno é parcialmente absorvido no estômago e completamente absorvido no intestino delgado. Após a metabolização hepática (hidroxilação, carboxilação), os metabólitos farmacologicamente inativos são completamente eliminados, principalmente pelo rim (90%) e também com a bile.

Eliminação

A eliminação pelo rim é rápida e completa. A meia-vida de eliminação é de cerca de 2 horas.

Linearidade / não linearidade

O ibuprofeno mostra linearidade na área sob a curva de concentração plasmática-tempo após uma única administração de ibuprofeno (em um intervalo de 200mg a 800 mg).

Insuficiência renal

Para pacientes com insuficiência renal leve, aumento do (S)-ibuprofeno não ligado, valores mais altos da área sob a curva (AUC) para o (S)-ibuprofeno e aumento da relação enantiomérica da AUC (S/R) foram relatados em comparação com pacientes controles saudáveis.

Em pacientes com doença renal terminal recebendo diálise, a fração livre média de ibuprofeno foi de cerca de 3%, em comparação com cerca de 1% em voluntários saudáveis. O comprometimento grave da função renal pode resultar no acúmulo de metabólitos de ibuprofeno. O significado deste efeito é desconhecido. Os metabólitos podem ser removidos por hemodiálise.

Insuficiência hepática

Em pacientes cirróticos com comprometimento hepático moderado (pontuação de Child-Pugh 6-10) tratados com ibuprofeno racêmico observou-se um prolongamento médio de duas vezes da meia-vida e a relação enantiomérica da AUC (S/R) foi significativamente menor em comparação aos pacientes controles saudáveis, sugerindo uma diminuição da inversão metabólica do (R) -ibuprofeno para o enantiômero ativo (S).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Proinflac® não deve ser utilizado se o paciente apresentar:

- Hipersensibilidade ao ibuprofeno, a outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) ou a qualquer um dos excipientes da formulação.
- Histórico de broncoespasmo, asma, rinite, angioedema ou urticária associada ao uso de ácido acetilsalicílico (AAS) ou outros anti-inflamatórios não esteroidais.
- Condições envolvendo uma tendência aumentada ou sangramento ativo, como severas desordens da coagulação (por exemplo, trombocitopenia).
- Histórico de úlcera péptica ativa ou recorrente / hemorragia (dois ou mais episódios distintos de ulceração comprovada ou sangramento).

- Histórico de sangramento ou perfuração gastrointestinal, relacionada à terapia prévia com AINEs.
- Sangramento vascular cerebral ou outro sangramento ativo.
- Insuficiência hepática ou renal grave.
- Insuficiência cardíaca grave (NYHA classe IV).
- Utilização durante o período peri operatório em cirurgia de revascularização miocárdica
- Desidratação grave (causada por vômitos, diarreia ou ingestão insuficiente de líquidos).

Proinflac® é contraindicado durante o terceiro trimestre da gravidez.

Categoria de risco na gravidez: B (1º e 2º trimestre de gravidez) e D (3º trimestre).

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

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

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

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os efeitos indesejáveis de **Proinflac®** podem ser minimizados fazendo o uso da menor dose eficaz e com a menor duração possível de tratamento necessário para controle dos sintomas.

Esse medicamento não deve ser usado por pacientes pediátricos com menos de 40kg. É recomendado usar uma bomba de infusão para garantir que o volume correto seja administrado no tempo devido. Qualquer conteúdo remanescente, deve ser descartado.

O uso concomitante de **Proinflac®** com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), que incluem inibidores seletivos da ciclooxygenase-2 (Coxib), deve ser evitado.

A frequência das reações adversas aos AINEs é aumentada em pacientes idosos, especialmente hemorragia e perfuração gastrointestinal, o que pode ser fatal.

Riscos gastrintestinais:

Foram notificados casos de hemorragias, ulcerações ou perfurações gastrintestinais, que podem ser fatais, durante o tratamento com todos os AINEs, com ou sem sintomas de alerta ou com histórico prévio de eventos gastrintestinais graves.

O risco de hemorragia, ulceração ou perfuração gastrointestinal é maior com o aumento das doses dos AINEs, em pacientes com histórico de úlcera, particularmente se complicada com hemorragia ou perfuração e em idosos. Esses pacientes devem iniciar o tratamento com a dose mais baixa disponível. A terapia combinada com agentes protetores (por exemplo, misoprostol ou inibidores da bomba de prótons) deve ser considerada para esses pacientes e também para pacientes que requerem doses baixas concomitantes de ácido acetilsalicílico (AAS) ou outros medicamentos que possam aumentar o risco gastrintestinal.

Pacientes com história de toxicidade gastrointestinal, particularmente idosos, devem relatar quaisquer sintomas abdominais incomuns (especialmente sangramento gastrointestinal), particularmente nos estágios iniciais do tratamento.

Recomenda-se precaução em pacientes que recebem medicação concomitante que possa aumentar o risco de ulceração ou hemorragia, como os corticosteroides orais, anticoagulantes como a varfarina, inibidores seletivos da recaptação da serotonina ou agentes antiplaquetários, como o ácido acetilsalicílico (AAS).

Quando ocorre sangramento ou ulceração gastrointestinal em pacientes que recebem **Proinflac®**, o tratamento deve ser suspenso.

Os AINEs devem ser administrados com cautela a pacientes com histórico de doença gastrointestinal (colite ulcerativa, doença de *Crohn*), uma vez que tais condições podem ser exacerbadas.

Efeitos cardiovasculares e cerebrovasculares:

Estudos clínicos sugerem que o uso de ibuprofeno, especialmente em altas doses (2400 mg / dia), pode estar associado a um pequeno aumento do risco de eventos tromboembólicos arteriais (por exemplo, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral). No geral, estudos epidemiológicos não sugerem que doses baixas de ibuprofeno (por exemplo ≤ 1200 mg / dia) estejam associadas ao um risco aumentado de eventos tromboembólicos arteriais.

Pacientes com hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva (classificação NYHA II-III), cardiopatia isquêmica estabelecida, doença arterial periférica e / ou doença cerebrovascular devem ser tratados com ibuprofeno apenas após avaliação cuidadosa, respeitando a dosagem diária máxima.

Reações cutâneas graves:

Reações cutâneas graves, algumas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e erupção cutânea com drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), foram raramente relatados em associação com o uso de AINEs.

Os pacientes parecem estar em maior risco dessas reações no início do tratamento: o início dessas reações ocorre dentro do primeiro mês de tratamento na maioria dos casos.

Foi relatado pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) relacionada a medicamentos que contêm ibuprofeno. O tratamento com **Proinflac®**, deve ser descontinuado ao primeiro sinal de erupção cutânea, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Insuficiência hepática ou renal ou desidratação:

O ibuprofeno deve ser utilizado com precaução em pacientes com antecedentes de doença hepática ou renal e especialmente durante o tratamento simultâneo com diuréticos, uma vez que a inibição das prostaglandinas pode causar retenção de líquidos e comprometimento da função renal. O ibuprofeno deve ser administrado nesses pacientes, na menor dose eficaz possível, e a função renal do paciente deve ser monitorada regularmente.

Existe risco de insuficiência renal em crianças e adolescentes desidratados. Em caso de desidratação, a ingestão suficiente de líquidos deve ser assegurada. Atenção especial deve ser dada a pacientes desidratados, por exemplo, devido a diarreia, já que a desidratação podem ser um fator desencadeante para o desenvolvimento de insuficiência renal.

O uso regular de analgésicos, especialmente quando combinados com diferentes substâncias analgésicas, pode levar a danos renais, com risco de insuficiência renal (nefropatia analgésica). Este risco é maior em idosos e pacientes com insuficiência renal, insuficiência cardíaca, disfunção hepática, aqueles que tomam diuréticos ou inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA). Após a descontinuação da terapia com AINE, a condição pré-tratamento do paciente é geralmente restaurada.

O ibuprofeno, assim como outros AINEs, pode causar ligeiros aumentos transitórios em alguns parâmetros da função hepática, bem como aumentos significativos das transaminases. Se houver um aumento significativo nesses parâmetros, o tratamento deve ser descontinuado.

Reações Anafiláticas:

Como prática padrão, durante a infusão intravenosa, recomenda-se o monitoramento cuidadoso do paciente, especialmente no início da infusão, para detectar qualquer reação anafilática causada pela substância ativa ou pelos excipientes.

Reações de hipersensibilidade aguda grave (por exemplo, choque anafilático) são muito raramente observadas. Em caso de observação dos primeiros sinais de uma reação de hipersensibilidade após a administração de **Proinflac®**, a terapia deve ser interrompida e o tratamento sintomático deve ser estabelecido. As medidas de tratamento são sintomáticas e devem ser realizadas por profissionais especializados.

Distúrbios respiratórios:

É necessária cautela se **Proinflac®** for administrado a pacientes com histórico de asma brônquica, rinite crônica ou doenças alérgicas, uma vez que os AINEs têm potencial de causar broncospasmo, urticária ou angioedema nesses pacientes.

Efeitos Hematológicos:

O ibuprofeno pode inibir temporariamente a função plaquetária (agregação trombocitária), aumentando o tempo de sangramento e o risco de hemorragia. Portanto, deve ser usado com cuidado especial em pacientes que também fazem uso de ácido acetilsalicílico (AAS) para inibir a agregação plaquetária.

Pacientes com distúrbios de coagulação ou aqueles submetidos à cirurgia devem ser cuidadosamente monitorados. É necessária vigilância médica especial para uso em pacientes imediatamente após uma cirurgia de grande porte.

Durante a administração prolongada de ibuprofeno, é necessária a verificação regular dos valores hepáticos, função renal e hemograma.

O ibuprofeno deve ser usado somente após avaliação rigorosa da relação benefício / risco em pacientes com desordem congênita do metabolismo da porfirina (por exemplo, porfiria aguda intermitente).

Por meio do consumo concomitante de álcool, os efeitos indesejáveis relacionados à substância ativa, particularmente aqueles que dizem respeito ao trato gastrointestinal ou ao sistema nervoso central, podem ser aumentados com o uso de AINEs.

Meningite asséptica:

Alguns casos de meningite asséptica foram relatados com o uso de ibuprofeno em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES). Embora seja mais provável a ocorrência em pacientes com LES e doenças relacionadas ao tecido conjuntivo, também foi relatado em alguns pacientes que não têm nenhuma doença crônica subjacente. Por isso, deve ser considerada quando se administra este tratamento.

Efeitos oftalmológicos:

Visão turva ou diminuída, escotomas e alterações na visão das cores foram relatadas com o uso de ibuprofeno via oral. Caso o paciente, apresente essas queixas com o uso de **Proinflac®**, deve-se descontinuar o tratamento e encaminhar o paciente para um exame oftalmológico que inclua campos visuais centrais e testes de visão de cores.

Outros:

O uso prolongado de analgésicos pode causar dor de cabeça que não deve ser tratada com doses maiores do medicamento.

Excepcionalmente, varicela pode causar graves complicações infecciosas cutâneas e dos tecidos moles. Até o momento, o papel contribuinte dos AINEs no agravamento dessas infecções não pode ser descartado. Assim, é aconselhável evitar o uso de **Proinflac®** em caso de varicela.

Os AINEs podem mascarar os sintomas de infecções concomitantes.

Cuidado especial é necessário em pacientes com certas condições, que podem ser agravadas:

- Em pacientes que reajam alergicamente a outras substâncias, como um risco aumentado de reações de hipersensibilidade.
- Em doentes que sofrem de febre dos fenos, pólipos nasais ou distúrbios respiratórios obstrutivos crônicos, existe um risco acrescido de ocorrência de reações alérgicas. Estes podem se apresentar como crises de asma, edema de *Quincke* ou urticária.

Interferência com testes laboratoriais:

O uso de **Proinflac®** podem interferir em outros testes laboratoriais, como:

- prolongamento no tempo de sangramento (até um dia após a descontinuação do tratamento)
- redução da concentração de glicose sanguínea
- redução da depuração da creatinina

- redução do hematócrito ou hemoglobina
- aumento dos níveis sanguíneos de nitrogênio ureico e creatinina e potássio séricos
- testes da função hepática: aumento das transaminases

Advertências em relação aos excipientes:

Proinflac® contém sódio em seus excipientes, devendo esse fato ser levado em consideração em pacientes com dieta controlada de sódio.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda a ingestão diária máxima de 2g de sódio para adultos. Cada frasco de 100ml de **Proinflac®** 4mg/ml contém 358mg de sódio, ou seja, 17,9% da ingestão diária máxima indicada pela OMS.

Por ml, **Proinflac®** 4mg/ml contém 9,10mg de cloreto de sódio, o que é equivalente a 3,58mg de sódio.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:

Tanto no uso único ou a curto prazo, não são necessárias precauções. No entanto, a ocorrência de efeitos colaterais relevantes, como fadiga e vertigem, pode prejudicar a reatividade e a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas pode ficar reduzida. Isto aplica-se particularmente quando o medicamento for combinado com álcool.

Uso em populações especiais:**Idosos**

Assim como com todos os medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), devem ser tomadas precauções ao tratar pacientes idosos com **Proinflac®**, uma vez que os idosos são geralmente mais propensos a efeitos adversos, a apresentarem insuficiência renal, hepática e cardiovascular e realizarem uso de medicações concomitantes. Recomenda-se administrar a dose efetiva mais baixa pelo menor período de tempo necessário para controlar os sintomas para essa população. O tratamento deve ser revisto em intervalos regulares e descontinuado se nenhum benefício for observado ou se ocorrer intolerância.

Pacientes com insuficiência renal

Precauções devem ser tomadas quando os AINEs são usados em pacientes com insuficiência renal. Em pacientes com comprometimento renal ligeiro ou moderado, a dose inicial de **Proinflac®** deve ser reduzida e mantida a mais baixa possível durante o menor período de tempo necessário para controlar os sintomas e a função renal deve ser monitorada.

Este medicamento está contraindicado em pacientes com insuficiência renal grave.

Pacientes com insuficiência hepática

Precauções devem ser tomadas quando AINEs são usados nesta população, embora diferenças no perfil farmacocinético não tenham sido observadas. Os pacientes com insuficiência hepática ligeira ou moderada devem iniciar o tratamento com doses reduzidas de **Proinflac®**, a dose deve ser mantida a mais baixa possível durante o menor período de tempo necessário para controlar os sintomas e os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados.

Este medicamento está contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave.

Gravidez

A inibição da síntese de prostaglandinas pode afetar adversamente a gravidez e / ou desenvolvimento embrionário e fetal. Dados de estudos epidemiológicos sugerem um aumento do risco de aborto espontâneo e de malformação cardíaca e gastrosquise após o uso de inibidores da síntese de prostaglandinas no início da gravidez. O risco absoluto de malformação cardiovascular aumentou de menos de 1% até aproximadamente 1,5%. Acredita-se que o risco está associado ao aumento da dose e a duração da terapia.

Em animais, a administração de um inibidor da síntese de prostaglandinas resultou em aumento da perda pré e pós-implantação e letalidade embrio-fetal. Além disso, foi relatado o aumento de incidências de várias

malformações, incluindo cardiovasculares, em animais que receberam um inibidor da síntese de prostaglandinas durante o período organogenético.

Durante o primeiro e segundo trimestres da gravidez, o ibuprofeno não deve ser administrado a menos que seja claramente necessário. Se o ibuprofeno for utilizado por uma mulher tentando engravidar, ou durante o primeiro e segundo trimestres da gravidez, a dose deve ser mantida a menor possível e a duração do tratamento deve ser a mais breve possível.

Durante o terceiro trimestre da gravidez, o uso de ibuprofeno é contraindicado, pois todos os inibidores da síntese de prostaglandinas podem:

- Expor o feto a toxicidade cardiopulmonar (com fechamento prematuro do ducto arterial e hipertensão pulmonar) e a disfunção renal, que pode progredir para insuficiência renal com oligo-hidrânio.
- Expor a mãe e o bebê, no final da gravidez a um possível prolongamento do tempo de hemorragia, efeito antiagregante que pode ocorrer mesmo em doses muito baixas; e inibição das contrações uterinas, resultando em retardo ou prolongamento do trabalho de parto.

Sendo assim, **Proinflac®** é contraindicado durante o terceiro trimestre da gravidez.

Categoria de risco na gravidez: B (1º e 2º trimestre de gravidez) e D (3º trimestre).

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Lactação

O ibuprofeno e seus metabólitos podem passar em baixas concentrações para o leite materno. Não são conhecidos efeitos nocivos para os lactentes. Sendo assim, para tratamentos a curto prazo com doses mais baixas, a interrupção da amamentação geralmente não é necessária. No entanto, recomenda-se interromper a amamentação se forem necessários longos períodos de tratamento, devido ao potencial de inibir a síntese de prostaglandinas no neonato.

Fertilidade

Existem algumas evidências de que os medicamentos que inibem a síntese da ciclo-oxigenase / prostaglandinas podem causar comprometimento da fertilidade feminina por um efeito na ovulação. Esse efeito é reversível na retirada do tratamento.

Sendo assim, o uso de ibuprofeno não é recomendado em mulheres que estão tentando engravidar. Em mulheres que têm dificuldades de engravidar ou que estão em fase de investigação de infertilidade, a retirada do ibuprofeno deve ser considerada.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Outros AINEs, incluindo inibidores da COX-2 e salicilatos: Como resultado dos efeitos sinérgicos, o uso concomitante da administração de dois ou mais anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) pode aumentar o risco de úlceras gastrointestinais e sangramento. A coadministração de ibuprofeno com outros AINE deve, portanto, ser evitada.

A administração concomitante de ibuprofeno e ácido acetilsalicílico geralmente não é recomendada devido ao potencial de aumento dos efeitos adversos. Dados experimentais sugerem que o ibuprofeno pode inibir competitivamente o efeito de baixas doses de ácido acetilsalicílico na agregação plaquetária quando estes são administrados concomitantemente. Embora existam incertezas com relação à extrapolação desses dados para situações clínicas, a possibilidade de que o uso regular e prolongado de ibuprofeno possa reduzir o efeito cardioprotetor de baixas doses de ácido acetilsalicílico não pode ser excluída.

Nenhum efeito clinicamente relevante é considerado provável para um uso ocasional de ibuprofeno.

Lítio: A administração concomitante de ibuprofeno com preparações de lítio pode aumentar o nível sérico destes medicamentos. É necessário verificar o nível de lítio sérico.

Glicosídeos cardíacos (digoxina): Os AINEs podem exacerbar a insuficiência cardíaca, reduzir a taxa de filtração glomerular e aumentar os níveis plasmáticos dos glicosídeos cardíacos. Recomenda-se o monitoramento da digoxina sérica.

Fenitoína: Os níveis plasmáticos de fenitoína podem aumentar no tratamento concomitante com ibuprofeno e, portanto, o risco de toxicidade pode aumentar.

Anti-hipertensivos (Diuréticos, inibidores da ECA, medicamentos bloqueadores de beta-receptor e antagonistas da angiotensina-II): Diuréticos e inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) podem aumentar a nefrotoxicidade dos AINEs. Os AINEs podem reduzir o efeito de diuréticos e outras drogas anti-hipertensivas, incluindo inibidores da ECA e beta-bloqueadores. Em pacientes com função renal diminuída (por exemplo, doentes desidratados ou idosos com função renal diminuída), o uso concomitante de um inibidor da ECA e antagonistas da angiotensina-II com um medicamento inibidor da ciclo-oxigenase pode levar a um maior comprometimento da função renal e a insuficiência renal aguda. Esse quadro geralmente é reversível. Essas combinações devem ser usadas apenas com cautela, especialmente em pacientes idosos. Os pacientes devem ser instruídos a ingerir líquido suficiente. A função renal deve ser verificada imediatamente após o início da terapia concomitante e o monitoramento periódico dos valores renais deve ser considerado durante a terapia concomitante. A administração concomitante de ibuprofeno e inibidores da ECA pode levar à hipercalcemia.

Diuréticos poupadores de potássio: O uso concomitante pode causar hipercalcemia (recomenda-se a verificação do potássio sérico).

Captopril: Estudos experimentais indicam que o ibuprofeno neutraliza o efeito de excreção de sódio aumentada do captopril.

Corticosteróides: Aumento do risco de ulceração gastrointestinal ou sangramento.

Agentes antiplaquetários (por exemplo, clopidogrel e ticlopidina) e inibidores seletivos da recaptação de serotonina: Aumento do risco de hemorragia gastrointestinal. Os AINEs não devem ser combinados com a ticlopidina devido ao risco de um efeito aditivo na inibição da função plaquetária.

Metotrexato: Os AINEs inibem a secreção tubular de metotrexato e certas interações metabólicas podem ocorrer, resultando em uma diminuição da depuração do metotrexato. A administração de ibuprofeno dentro de 24 horas antes ou após a administração de metotrexato pode levar a uma concentração elevada de metotrexato e um aumento no seu efeito tóxico. Portanto, o uso concomitante de AINEs e altas doses de metotrexato deve ser evitado. Além disso, o risco potencial de interações em tratamento com baixas doses de metotrexato deve ser considerado, especialmente em pacientes com insuficiência renal. No tratamento combinado, a função renal deve ser monitorada.

Ciclosporina: O risco de dano renal pela ciclosporina é aumentado pela administração concomitante de certos medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais. Este efeito não pode ser descartado para uma combinação de ciclosporina e ibuprofeno.

Anticoagulantes: Os AINEs podem aumentar o efeito dos anticoagulantes, como a varfarina. Em caso de tratamento simultâneo, recomenda-se o monitoramento do estado de coagulação.

Sulfonilureias: Os AINEs podem aumentar o efeito hipoglicemiante das sulfonilureias. No caso de tratamento simultâneo, recomenda-se o monitoramento dos níveis de glicose no sangue.

Tacrolimus: Risco elevado de nefrotoxicidade.

Zidovudina: Há evidências de um aumento do risco de hemartrose e hematomas em pacientes com hemofilia HIV positivo que recebem tratamento concomitante com zidovudina e ibuprofeno. Pode haver um risco aumentado de hematotoxicidade durante o uso concomitante de zidovudina e AINEs. Recomenda-se a contagem sanguínea 1-2 semanas após o início da utilização concomitante.

Probenecida e sulfimpirazona: Medicamentos que contenham probenecida ou sulfimpirazona podem retardar a excreção de ibuprofeno.

Antibióticos quinolona: Dados de animais indicam que os AINEs associados aos antibióticos de quinolona, podem aumentar o risco de convulsões. Os pacientes que recebem AINEs e quinolonas podem ter um risco aumentado de desenvolver convulsões.

Inibidores do CYP2C9: A administração concomitante de ibuprofeno com inibidores do CYP2C9 pode aumentar a exposição ao ibuprofeno (substrato do CYP2C9). Em um estudo com voriconazol e fluconazol (inibidores do CYP2C9), foi demonstrado um aumento da exposição ao S(+)ibuprofeno em aproximadamente 80 a 100%. A redução da dose de ibuprofeno deve ser considerada quando inibidores potentes do CYP2C9 são administrados concomitantemente, particularmente quando doses elevadas de ibuprofeno são administradas com voriconazol ou fluconazol.

Mifepristona: Se os AINEs forem usados dentro de 8 a 12 dias após a administração de mifepristona, eles podem diminuir a eficácia da mifepristona.

Álcool: O uso de ibuprofeno em indivíduos com consumo crônico de álcool (14-20 doses ou mais por semana) deve ser evitado devido ao aumento do risco de efeitos adversos gastrointestinais significativos, incluindo sangramento.

Aminoglicosídeos: os AINEs podem diminuir a excreção de aminoglicosídeos e aumentar sua toxicidade.

Extratos de ervas: *Ginkgo biloba* pode potencializar o risco de sangramento com AINEs.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de Conservação:

Conservar entre 15 a 30°C.

Prazo de Validade: 36 meses, se a embalagem estiver íntegra.

Proinflac® é indicado para uso em dose única. Qualquer porção da solução não utilizada deve ser descartada. Antes da administração, a solução deve ser inspecionada visualmente para garantir que a mesma está límpida, de coloração incolor a amarelo-pálida. A solução não deve ser usada se for observada a presença de material particulado ou descoloração.

A infusão deve começar imediatamente após a conexão do equipo de infusão.

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A resposta inicial ao tratamento, dose e frequência de administração deve ser ajustada de acordo com as necessidades de cada paciente.

Os efeitos indesejáveis de **Proinflac®** podem ser minimizados utilizando-se a dose eficaz mais baixa durante o menor período de tempo necessário para controle dos sintomas.

O uso de **Proinflac®** deve ser limitado a situações em que a administração oral é inadequada e os pacientes devem mudar para o tratamento oral assim que for possível.

Proinflac® é indicado apenas para tratamento agudo de curto prazo e não deve ser utilizado por mais que 3 dias.

A hidratação adequada do paciente deve ser mantida para minimizar o risco de possíveis reações adversas no nível renal.

Pacientes pediátricos:

Para crianças e adolescentes, o ibuprofeno é administrado em função do peso corporal. Geralmente, são utilizados 10 mg/kg de peso corporal como dose única até uma dose diária máxima de 30 mg/kg de peso corporal. Para orientação, as doses da tabela a seguir podem ser seguidas:

Peso corporal	Dose única (10 mg/kg)	Dose diária máxima (30 mg/kg)
≥ 40 kg	400 mg de ibuprofeno (100 ml de Proinflac® 4mg/ml)	1200 mg de ibuprofeno (300 ml de Proinflac® 4mg/ml)

Proinflac® não é recomendado para crianças menores que 12 anos. O respectivo intervalo de dosagem deve ser escolhido de acordo com a sintomatologia e a dose diária máxima. O intervalo entre as doses não deve ser inferior a 6 horas. A dose diária máxima recomendada não deve ser excedida.

Atenção. É recomendado usar uma bomba de infusão para garantir que o volume correto seja administrado no tempo devido.

Qualquer conteúdo remanescente, deve ser descartado.

Adultos:**Proinflac® 4mg/ml**

A dose recomendada é de 400mg de **Proinflac®**, a cada 6 a 8 horas, conforme necessário. A dose diária máxima recomendada é de 1200 mg e não deve ser excedida.

Modo de Usar:

Proinflac® é uma solução de ibuprofeno que deve ser administrada por infusão intravenosa durante 30 minutos.

Proinflac® não deve ser administrado por vias não recomendadas.

Proinflac® é de uso único e qualquer solução não utilizada deve ser descartada.

Proinflac® não deve ser misturado com outros medicamentos pois pode haver incompatibilidade se administrados simultaneamente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As frequências a seguir são tomadas como base ao avaliar as reações adversas:

Muito comum: ≥ 1/10 dos pacientes tratados

Comum: ≥ 1 / 100 a <1/10 dos pacientes tratados

Incomum: $\geq 1 / 1.000$ a $< 1 / 100$ dos pacientes tratados

Raras: $\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$ dos pacientes tratados

Muito rara: $< 1 / 10.000$ dos pacientes tratados

Desconhecida: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis.

Os eventos adversos mais comumente observados são de natureza gastrointestinal. Podem ocorrer úlceras pépticas, perfuração ou hemorragia gastrointestinal, por vezes fatal, particularmente em idosos. Náuseas, vômitos, diarreia, flatulência, constipação, indigestão, dor abdominal, melena, hematemese, estomatite ulcerativa, exacerbação da colite e doença de *Crohn* foram notificadas após a administração. Menos frequentemente, a gastrite foi observada. Particularmente, o risco de ocorrer hemorragia gastrointestinal é dependente do intervalo de dose e da duração da utilização. Muito raramente foram notificadas reações graves de hipersensibilidade (incluindo reações no local da infusão, choque anafilático) e reações adversas cutâneas graves, tais como reações bolhosas incluindo síndrome de *Stevens-Johnson* e necrólise tóxica epidérmica (síndrome de *Lyell*), eritema multiforme e alopecia.

Foi descrita a exacerbação de inflamações relacionadas com a infecção (por exemplo, fasciíte necrosante) coincidindo com o uso de fármacos anti-inflamatórios não esteroidais. Isso está possivelmente associado ao mecanismo de ação dos anti-inflamatórios não esteroidais.

A fotossensibilidade, a vasculite alérgica e, em casos excepcionais, infecções graves da pele e complicações do tecido mole podem ocorrer durante uma infecção por varicela.

Edema, hipertensão e insuficiência cardíaca foram relatados em associação com o tratamento com AINEs. Estudos clínicos sugerem que a utilização de ibuprofeno, particularmente em doses elevadas (2400mg/dia), pode estar associada a um pequeno aumento do risco de eventos tromboembólicos arteriais (por exemplo, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral)

Infecções e infestações	Muito rara	Exacerbação de inflamações relacionadas com a infecção (por exemplo, desenvolvimento de fasciíte necrosante) coincidindo com o uso de fármacos anti-inflamatórios não esteroidais. Isso está possivelmente associado ao mecanismo de ação dos anti-inflamatórios não esteroidais.
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Muito rara	Distúrbios na formação do sangue (anemia, agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia e pancitopenia). Os primeiros sintomas são: febre, dor de garganta, feridas superficiais na boca, queixas semelhantes à influenza, fadiga severa, hemorragias nasais e sangramento da pele.
Distúrbios do sistema imunológico	Incomum	Reações de hipersensibilidade com erupções cutâneas e coceira, bem como ataques asmáticos (possivelmente com queda da pressão arterial).
	Muito rara	Lúpus eritematoso sistêmico, reações de hipersensibilidade graves, edema facial, inchaço da língua, inchaço da laringe interna com constrição das vias aéreas, dificuldade respiratória, palpitações, hipotensão e choque com risco de vida).
Distúrbios psiquiátricos	Incomum	Ansiedade, inquietação.
	Raro	Reações psicóticas, nervosismo, irritabilidade, confusão ou desorientação e depressão.
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	Fadiga ou insônia, dor de cabeça, tontura.
	Incomum	Insônia, agitação, irritabilidade ou cansaço.
	Muito rara	Meningite asséptica (rigidez na nuca, dor de cabeça, náusea, vômito, febre ou confusão). Pacientes com distúrbios autoimunes (lúpus eritematoso sistêmico, doença mista do tecido conjuntivo) parecem estar predispostos.

Distúrbios oculares	Incomum	Distúrbios visuais.
	Rara	Ambliopia tóxica reversível.
Distúrbios do ouvido e labirinto	Comum	Vertigem.
	Incomum	Zumbido.
	Rara	Distúrbios auditivos.
	Muito rara	Palpitações, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio.
Cardiopatias	Muito rara	Hipertensão arterial.
Desordens vasculares	Muito rara	Asma, broncoespasmo, dispneia e sibilância.
Distúrbios respiratório, torácico e do mediastino	Muito comum	Pirose, dor abdominal, náusea, vômito, flatulência, diarreia, constipação e pequenas perdas de sangue gastrointestinal que podem causar anemia em casos excepcionais.
Problemas gastrointestinais	Comum	Úlceras gastrointestinais, potencialmente com sangramento e perfuração. Estomatite ulcerativa, exacerbação de colite e doença de <i>Crohn</i> .
	Incomum	Gastrite.
	Rara	Estenose esofágica, exacerbação da doença diverticular, colite hemorrágica não específica. Se ocorrer hemorragia gastrointestinal, pode causar anemia e hematêmese.
	Muito rara	Esofagite, pancreatite, formação de estenose intestinal e diafragmática.
	Muito rara	Esofagite, pancreatite, formação de estenose intestinal e diafragmática.
Distúrbios hepatobiliares	Rara	Icterícia, disfunção hepática, dano hepático, particularmente em terapia de longa duração, hepatite aguda.
	Desconhecida	Insuficiência hepática.
Desordens dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Comum	Erupção cutânea.
	Desconhecida	Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (Síndrome de DRESS) ou pustulose exantematosa generalizada aguda.
	Incomum	Urticária, prurido, púrpura (incluindo púrpura alérgica), erupção cutânea.
	Rara	Reações bolhosas incluindo síndrome de <i>Stevens-Johnson</i> e necrólise tóxica epidérmica (síndrome de <i>Lyell</i>), alopecia, eritema multiforme. Reações de fotossensibilidade e vasculite alérgica. Em casos excepcionais, infecções graves da pele e complicações de tecidos moles na infecção por varicela.
Desordens musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Rara	Rigidez na nuca.
Distúrbios renais e urinários	Incomum	Excreção urinária reduzida e formação de edemas, particularmente em pacientes com hipertensão arterial ou insuficiência renal, síndrome nefrótica, nefrite intersticial que pode ser acompanhada por insuficiência renal aguda.
	Rara	Dano no tecido renal (necrose papilar), particularmente em terapia de longa duração, aumento da concentração sérica de ácido úrico.
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Comum	Dor e sensação de queimação no local de administração
	Desconhecida	Reações no local de infusão, como inchaço, hematoma ou sangramento.

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

Distúrbios do sistema nervoso central, que incluem dor de cabeça, zumbido, inconsciência, ataxia, nistagmo, assim como dor abdominal, náusea e vômito, podem ocorrer como sintomas de superdosagem. Em casos mais graves de envenenamento, sonolência, perda de consciência, convulsões (principalmente em crianças), tontura, hematúria e hipotermia podem ocorrer.

Além disso, sangramento gastrointestinal, bem como os distúrbios funcionais do fígado e dos rins também são possíveis. Pode haver hipotensão, depressão respiratória e cianose.

Em casos de envenenamento grave, pode ocorrer acidose metabólica.

Tratamento

O tratamento é sintomático e não há antídoto específico. As possibilidades terapêuticas para o tratamento da intoxicação são ditadas pela extensão, nível e sintomas clínicos de acordo com as práticas clínicas intensivas comuns.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0085.0149

Produzido por:

B. Braun Medical SA
Carretera de Terrassa, 121
08191 Rubí, Barcelona
Espanha

Importado e registrado por:

Laboratórios B. Braun S.A.
Av. Eugênio Borges, 1092 e Av. Jequitibá, 09
Arsenal – CEP: 24751-000
São Gonçalo – RJ – Brasil
CNPJ: 31.673.254/0001-02
Indústria Brasileira
SAC: 0800-0227286

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



HISTÓRICO

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações da bula			
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões VP/VPS	Apresentações relacionadas
08/04/2021	1349011/21-7	10458 – MEDICAMEN TO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2020	0423796/20-0	1456 – MEDICAMEN TO NOVO – Registro de Forma Farmacêutica Nova no País	29/03/2021	-	VP e VPS	Proinflac 4 mg / mL: 10 unidades de 100 mL por caixa e 20 unidades de 100 mL por caixa. Proinflac 6 mg / mL: 10 unidades de 100 mL por caixa e 20 unidades de 100 mL por caixa.
20/04/2021	1515109213	10451 – MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/04/2021	1515109213	10451 – MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/04/2021	9. Reações Adversas	VPS	Proinflac 4 mg / mL: 10 unidades de 100 mL por caixa e 20 unidades de 100 mL por caixa. Proinflac 6 mg / mL: 10 unidades de 100 mL por caixa e 20 unidades de 100 mL por caixa.
26/02/2024	0221989242	10451 – MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/02/2024	0221989242	10451 – MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/02/2024	Dizeres Legais	VP e VPS	Proinflac 4 mg / mL: 10 unidades de 100 mL por caixa e 20 unidades de 100 mL por caixa. Proinflac 6 mg / mL: 10 unidades de 100 mL por caixa e 20 unidades de 100 mL por caixa.
XX/10/2025	-	10451 – MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	XX/10/2025	-	10451 – MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	4. CONTRA INDICAÇÕES	VPS	Proinflac 4 mg / mL: 10 unidades de 100 mL por caixa e 20 unidades de 100 mL por caixa. Proinflac 6 mg / mL: 10 unidades de 100 mL por caixa e 20 unidades de 100 mL por caixa.

Proinflac®
Bula do Profissional de Saúde

Proinflac®

LABORATÓRIOS B. BRAUN S.A.

SOLUÇÃO INJETÁVEL

6 mg/mL – Frasco de 100mL

Proinflac®
ibuprofeno

APRESENTAÇÕES

Proinflac® é uma solução injetável de ibuprofeno límpida, incolor a amarela pálida, sem partículas em frasco ampola de plástico transparente de 100mL na concentração 6mg/ml - Embalagens contendo 10 ou 20 unidades por caixa.

Via de Administração: **VIA INTRAVENOSA.**

USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Cada ml de solução injetável de **Proinflac®** contém 6mg de ibuprofeno.

Cada frasco de 100ml contém 600mg de ibuprofeno.

Excipientes: arginina, cloreto de sódio, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, água para injetáveis

Osmolaridade: 310-360 mOsm/L

pH: 6,8 – 7,8

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Proinflac® é indicado para o tratamento sintomático de curta duração da dor aguda moderada e da febre em adultos, quando a administração por via intravenosa é clinicamente justificada ou quando outras vias de administração não são possíveis.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos demonstraram a eficácia e segurança do ibuprofeno no alívio de vários tipos de dor e na redução da febre.

Alívio da dor

Estudos clínicos demonstraram a eficácia e segurança do uso intravenoso de ibuprofeno na redução do consumo de morfina nas primeiras 24 horas de pós-operatório, bem como no alívio da dor pós-operatória quando comparado a placebo.

Um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo controlado, avaliou o efeito da administração intravenosa de 400 mg e 800 mg de ibuprofeno no tratamento da dor pós-operatória em 406 pacientes adultos selecionados para cirurgias abdominais ou ortopédicas. O uso de 800 mg de ibuprofeno reduziu significativamente o consumo de morfina nas primeiras 24 horas pós-operatórias, enquanto o uso de 400 e 800mg de ibuprofeno foi associado a redução significativa da dor em repouso e com movimento em comparação com o placebo.¹ Resultados similares foram observados em um estudo prospectivo com 206 pacientes europeus elegíveis ao mesmo tipo de cirurgia, onde administração intravenosa pré-operatória de ibuprofeno 800mg a cada 6 horas diminuiu o consumo de morfina e a pontuação da escala de dor.²

Um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, placebo controlado, avaliou o efeito da administração intravenosa de ibuprofeno na redução do consumo de opioide após 24 horas de pós-operatório e no manejo da dor em 60 pacientes adultos submetidos a laparoscopia colecistectomia. Observou-se uma redução de 45% do consumo de opioide nas primeiras 24 horas e, em termos, gerais, reduziu o escore de dor quando comparado ao placebo.³

Quando comparado ao uso de analgésicos orais (paracetamol), o uso de 600 mg ibuprofeno a cada 6 horas por 3 dias não demonstrou diferença significativa na redução da dor de 36 pacientes submetidos a cirurgia de remoção do terceiro molar.⁴

Febre

Um estudo clínico duplo-cego, placebo controlado, avaliou o uso de 400 mg de ibuprofeno intravenoso na redução da febre em 30 pacientes com malária. Os tempos para a temperatura média reduzir abaixo de 37,0°C foram de 3 horas para ibuprofeno e 20 horas para o placebo. Portanto, ibuprofeno intravenoso foi eficaz na redução da febre em pacientes febris com malária.⁵

Observou-se que todas as doses de ibuprofeno intravenoso (100mg, 200mg e 400 mg) foram eficazes na redução da febre em grupos críticos e não críticos em pacientes hospitalizados, com a febre reduzida às quatro horas e nas primeiras 24 horas após a administração. No entanto, a dose de 400 mg foi eficaz para baixar a temperatura ao normal e mantê-la nas primeiras 24 horas de administração.⁶

Referências:

- 1.Southworth S, Peters J, Rock A, Pavliv L. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous ibuprofen 400 and 800 mg every 6 hours in the management of postoperative pain. Clin Ther. 2009 Sep;31(9):1922–35.
- 2.Gago Martínez A, et. al. Intravenous Ibuprofen for Treatment of Postoperative Pain: A Multicenter, Double Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. PLoS ONE. 2016;11(5):e0154004.
- 3.Ahiskalioglu EO, et. al. Effects of single-dose preemptive intravenous ibuprofen on postoperative opioid consumption and acute pain after laparoscopic cholecystectomy. Medicine (Baltimore). 2017 Feb;96(8):e6200
- 4.Björnsson GA, Haanaes HR, Skoglund LA. A randomized, double-blind crossover trial of paracetamol 1000 mg four times daily vs. ibuprofen 600 mg: effect on swelling and other postoperative events after third molar surgery. Br J Clin Pharmacol. 2003 Apr;55(4):405–12.
- 5.Krudsod S, et al. Intravenous ibuprofen (IV-ibuprofen) controls fever effectively in adults with acute uncomplicated Plasmodium falciparum malaria but prolongs parasitemia. Am J Trop Med Hyg. 2010 Jul;83(1):51–5.
- 6.Morris PE, et.al. A multi-center, randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous ibuprofen for the treatment of fever in critically ill and non-critically ill adults. Crit Care. 2010;14(3):R125.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Farmacodinâmica:**

O ibuprofeno é um medicamento anti-inflamatório não esteroidal (AINE) que, em modelos de experimentação animal, demonstrou ser eficaz, provavelmente pela inibição da síntese de prostaglandinas. Em humanos, o ibuprofeno possui efeito antipirético, reduz a dor e o inchaço relacionados à inflamação. Além disso, o ibuprofeno inibe reversivelmente a agregação plaquetária induzida por ADP e colágeno.

Existe uma correlação entre os níveis plasmáticos de ibuprofeno, suas propriedades farmacodinâmicas e perfil geral de segurança. O mecanismo de ação e farmacologia do ibuprofeno administrado por via intravenosa não difere do mecanismo de ação do ibuprofeno administrado por via oral.

Dados experimentais indicam que o ibuprofeno pode inibir competitivamente o efeito do ácido acetilsalicílico em baixas doses sobre agregação plaquetária quando estes são administrados concomitantemente. Alguns estudos farmacodinâmicos mostram que, quando doses únicas de 400 mg de ibuprofeno foram administradas no período de 8 horas antes ou após 30 minutos após a administração de ácido acetilsalicílico (81 mg), ocorreu uma diminuição do efeito do ácido acetilsalicílico sobre a formação de tromboxano ou sobre a agregação plaquetária. Embora existam incertezas com relação à extrapolação desses dados para a situação clínica, a possibilidade de que o uso regular e prolongado de ibuprofeno possa reduzir o efeito cardioprotetor de baixas doses de ácido acetilsalicílico não pode ser excluída. No entanto, não é provável qualquer efeito clinicamente relevante com o uso ocasional de ibuprofeno.

Grupo farmacoterapêutico: produtos anti-inflamatórios e anti-reumáticos, não esteróides. Derivados do ácido propiônico. Ibuprofeno.

Código ATC: M01AE01

Farmacocinética:**Absorção**

Proinflac® é administrado por via intravenosa, portanto, não há processo de absorção e a biodisponibilidade do ibuprofeno é 100%. Após a administração intravenosa de ibuprofeno, a concentração máxima (C_{max}) do enantiômero-S (ativo) e do enantiômero-R é atingida em aproximadamente 40 minutos, com uma taxa de infusão de 30 minutos.

Distribuição

O volume estimado de distribuição é de 0,11 a 0,21L/ kg. O ibuprofeno liga-se extensamente às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina.

Biotransformação

O ibuprofeno é metabolizado no fígado em dois metabólitos farmacologicamente inativos, e estes, juntamente com o ibuprofeno não metabolizado, são eliminados principalmente pelo rim.

Após administração oral, o ibuprofeno é parcialmente absorvido no estômago e completamente absorvido no intestino delgado. Após a metabolização hepática (hidroxilação, carboxilação), os metabólitos farmacologicamente inativos são completamente eliminados, principalmente pelo rim (90%) e também com a bile.

Eliminação

A eliminação pelo rim é rápida e completa. A meia-vida de eliminação é de cerca de 2 horas.

Linearidade / não linearidade

O ibuprofeno mostra linearidade na área sob a curva de concentração plasmática-tempo após uma única administração de ibuprofeno (em um intervalo de 200mg a 800 mg).

Insuficiência renal

Para pacientes com insuficiência renal leve, aumento do (S)-ibuprofeno não ligado, valores mais altos da área sob a curva (AUC) para o (S)-ibuprofeno e aumento da relação enantiomérica da AUC (S/R) foram relatados em comparação com pacientes controles saudáveis.

Em pacientes com doença renal terminal recebendo diálise, a fração livre média de ibuprofeno foi de cerca de 3%, em comparação com cerca de 1% em voluntários saudáveis. O comprometimento grave da função renal pode resultar no acúmulo de metabólitos de ibuprofeno. O significado deste efeito é desconhecido. Os metabólitos podem ser removidos por hemodiálise.

Insuficiência hepática

Em pacientes cirróticos com comprometimento hepático moderado (pontuação de Child-Pugh 6-10) tratados com ibuprofeno racêmico observou-se um prolongamento médio de duas vezes da meia-vida e a relação enantiomérica da AUC (S/R) foi significativamente menor em comparação aos pacientes controles saudáveis, sugerindo uma diminuição da inversão metabólica do (R) -ibuprofeno para o enantiômero ativo (S).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Proinflac® não deve ser utilizado se o paciente apresentar:

- Hipersensibilidade ao ibuprofeno, a outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) ou a qualquer um dos excipientes da formulação.
- Histórico de broncoespasmo, asma, rinite, angioedema ou urticária associada ao uso de ácido acetilsalicílico (AAS) ou outros anti-inflamatórios não esteroidais.
- Condições envolvendo uma tendência aumentada ou sangramento ativo, como severas desordens da coagulação (por exemplo, trombocitopenia).
- Histórico de úlcera péptica ativa ou recorrente / hemorragia (dois ou mais episódios distintos de ulceração comprovada ou sangramento).

- Histórico de sangramento ou perfuração gastrointestinal, relacionada à terapia prévia com AINEs.
- Sangramento vascular cerebral ou outro sangramento ativo.
- Insuficiência hepática ou renal grave.
- Insuficiência cardíaca grave (NYHA classe IV).
- Utilização durante o período peri operatório em cirurgia de revascularização miocárdica
- Desidratação grave (causada por vômitos, diarreia ou ingestão insuficiente de líquidos).

Proinflac® é contraindicado durante o terceiro trimestre da gravidez.

Categoria de risco na gravidez: B (1º e 2º trimestre de gravidez) e D (3º trimestre).

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

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

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

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os efeitos indesejáveis de **Proinflac®** podem ser minimizados fazendo o uso da menor dose eficaz e com a menor duração possível de tratamento necessário para controle dos sintomas.

O uso concomitante de **Proinflac®** com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), que incluem inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (Coxib), deve ser evitado.

A frequência das reações adversas aos AINEs é aumentada em pacientes idosos, especialmente hemorragia e perfuração gastrointestinal, o que pode ser fatal.

Riscos gastrintestinais:

Foram notificados casos de hemorragias, ulcerações ou perfurações gastrintestinais, que podem ser fatais, durante o tratamento com todos os AINEs, com ou sem sintomas de alerta ou com histórico prévio de eventos gastrintestinais graves.

O risco de hemorragia, ulceração ou perfuração gastrointestinal é maior com o aumento das doses dos AINEs, em pacientes com histórico de úlcera, particularmente se complicada com hemorragia ou perfuração e em idosos. Esses pacientes devem iniciar o tratamento com a dose mais baixa disponível. A terapia combinada com agentes protetores (por exemplo, misoprostol ou inibidores da bomba de prótons) deve ser considerada para esses pacientes e também para pacientes que requerem doses baixas concomitantes de ácido acetilsalicílico (AAS) ou outros medicamentos que possam aumentar o risco gastrintestinal.

Pacientes com história de toxicidade gastrointestinal, particularmente idosos, devem relatar quaisquer sintomas abdominais incomuns (especialmente sangramento gastrointestinal), particularmente nos estágios iniciais do tratamento.

Recomenda-se precaução em pacientes que recebem medicação concomitante que possa aumentar o risco de ulceração ou hemorragia, como os corticosteroides orais, anticoagulantes como a varfarina, inibidores seletivos da recaptação da serotonina ou agentes antiplaquetários, como o ácido acetilsalicílico (AAS).

Quando ocorre sangramento ou ulceração gastrointestinal em pacientes que recebem **Proinflac®**, o tratamento deve ser suspenso.

Os AINEs devem ser administrados com cautela a pacientes com histórico de doença gastrointestinal (colite ulcerativa, doença de *Crohn*), uma vez que tais condições podem ser exacerbadas.

Efeitos cardiovasculares e cerebrovasculares:

Estudos clínicos sugerem que o uso de ibuprofeno, especialmente em altas doses (2400 mg / dia), pode estar associado a um pequeno aumento do risco de eventos tromboembólicos arteriais (por exemplo, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral). No geral, estudos epidemiológicos não sugerem que doses baixas de ibuprofeno (por exemplo ≤ 1200 mg / dia) estejam associadas ao um risco aumentado de eventos tromboembólicos arteriais.

Pacientes com hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva (classificação NYHA II-III), cardiopatia isquêmica estabelecida, doença arterial periférica e / ou doença cerebrovascular devem ser tratados com ibuprofeno apenas após avaliação cuidadosa, respeitando a dosagem diária máxima.

Reações cutâneas graves:

Reações cutâneas graves, algumas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e erupção cutânea com drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), foram raramente relatados em associação com o uso de AINEs.

Os pacientes parecem estar em maior risco dessas reações no início do tratamento: o início dessas reações ocorre dentro do primeiro mês de tratamento na maioria dos casos.

Foi relatado pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) relacionada a medicamentos que contêm ibuprofeno. O tratamento com **Proinflac®**, deve ser descontinuado ao primeiro sinal de erupção cutânea, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Insuficiência hepática ou renal ou desidratação:

O ibuprofeno deve ser utilizado com precaução em pacientes com antecedentes de doença hepática ou renal e especialmente durante o tratamento simultâneo com diuréticos, uma vez que a inibição das prostaglandinas pode causar retenção de líquidos e comprometimento da função renal. O ibuprofeno deve ser administrado nesses pacientes, na menor dose eficaz possível, e a função renal do paciente deve ser monitorada regularmente.

Existe risco de insuficiência renal em pacientes desidratados. Em caso de desidratação, a ingestão suficiente de líquidos deve ser assegurada. Atenção especial deve ser dada a pacientes desidratados, por exemplo, devido a diarreia, já que a desidratação podem ser um fator desencadeante para o desenvolvimento de insuficiência renal.

O uso regular de analgésicos, especialmente quando combinados com diferentes substâncias analgésicas, pode levar a danos renais, com risco de insuficiência renal (nefropatia analgésica). Este risco é maior em idosos e pacientes com insuficiência renal, insuficiência cardíaca, disfunção hepática, aqueles que tomam diuréticos ou inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA). Após a descontinuação da terapia com AINE, a condição pré-tratamento do paciente é geralmente restaurada.

O ibuprofeno, assim como outros AINEs, pode causar ligeiros aumentos transitórios em alguns parâmetros da função hepática, bem como aumentos significativos das transaminases. Se houver um aumento significativo nesses parâmetros, o tratamento deve ser descontinuado.

Reações Anafiláticas:

Como prática padrão, durante a infusão intravenosa, recomenda-se o monitoramento cuidadoso do paciente, especialmente no início da infusão, para detectar qualquer reação anafilática causada pela substância ativa ou pelos excipientes.

Reações de hipersensibilidade aguda grave (por exemplo, choque anafilático) são muito raramente observadas. Em caso de observação dos primeiros sinais de uma reação de hipersensibilidade após a administração de **Proinflac®**, a terapia deve ser interrompida e o tratamento sintomático deve ser estabelecido. As medidas de tratamento são sintomáticas e devem ser realizadas por profissionais especializados.

Distúrbios respiratórios:

É necessária cautela se **Proinflac®** for administrado a pacientes com histórico de asma brônquica, rinite crônica ou doenças alérgicas, uma vez que os AINEs têm potencial de causar broncospasmo, urticária ou angioedema nesses pacientes.

Efeitos Hematológicos:

O ibuprofeno pode inibir temporariamente a função plaquetária (agregação trombocitária), aumentando o tempo de sangramento e o risco de hemorragia. Portanto, deve ser usado com cuidado especial em pacientes que também fazem uso de ácido acetilsalicílico (AAS) para inibir a agregação plaquetária.

Pacientes com distúrbios de coagulação ou aqueles submetidos à cirurgia devem ser cuidadosamente monitorados. É necessária vigilância médica especial para uso em pacientes imediatamente após uma cirurgia de grande porte.

Durante a administração prolongada de ibuprofeno, é necessária a verificação regular dos valores hepáticos, função renal e hemograma.

O ibuprofeno deve ser usado somente após avaliação rigorosa da relação benefício / risco em pacientes com desordem congênita do metabolismo da porfirina (por exemplo, porfiria aguda intermitente).

Por meio do consumo concomitante de álcool, os efeitos indesejáveis relacionados à substância ativa, particularmente aqueles que dizem respeito ao trato gastrointestinal ou ao sistema nervoso central, podem ser aumentados com o uso de AINEs.

Meningite asséptica:

Alguns casos de meningite asséptica foram relatados com o uso de ibuprofeno em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES). Embora seja mais provável a ocorrência em pacientes com LES e doenças relacionadas ao tecido conjuntivo, também foi relatado em alguns pacientes que não têm nenhuma doença crônica subjacente. Por isso, deve ser considerada quando se administra este tratamento.

Efeitos oftalmológicos:

Visão turva ou diminuída, escotomas e alterações na visão das cores foram relatadas com o uso de ibuprofeno via oral. Caso o paciente, apresente essas queixas com o uso de **Proinflac®**, deve-se descontinuar o tratamento e encaminhar o paciente para um exame oftalmológico que inclua campos visuais centrais e testes de visão de cores.

Outros:

O uso prolongado de analgésicos pode causar dor de cabeça que não deve ser tratada com doses maiores do medicamento.

Excepcionalmente, varicela pode causar graves complicações infecciosas cutâneas e dos tecidos moles. Até o momento, o papel contribuinte dos AINEs no agravamento dessas infecções não pode ser descartado. Assim, é aconselhável evitar o uso de **Proinflac®** em caso de varicela.

Os AINEs podem mascarar os sintomas de infecções concomitantes.

Cuidado especial é necessário em pacientes com certas condições, que podem ser agravadas:

- Em pacientes que reajam alergicamente a outras substâncias, como um risco aumentado de reações de hipersensibilidade.
- Em doentes que sofrem de febre dos fenos, pólipos nasais ou distúrbios respiratórios obstrutivos crônicos, existe um risco acrescido de ocorrência de reações alérgicas. Estes podem se apresentar como crises de asma, edema de *Quincke* ou urticária.

Interferência com testes laboratoriais:

O uso de **Proinflac®** podem interferir em outros testes laboratoriais, como:

- prolongamento no tempo de sangramento (até um dia após a descontinuação do tratamento)
- redução da concentração de glicose sanguínea
- redução da depuração da creatinina
- redução do hematócrito ou hemoglobina
- aumento dos níveis sanguíneos de nitrogênio ureico e creatinina e potássio séricos
- testes da função hepática: aumento das transaminases

Advertências em relação aos excipientes:

Proinflac® contém sódio em seus excipientes, devendo esse fato ser levado em consideração em pacientes com dieta controlada de sódio.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda a ingestão diária máxima de 2g de sódio para adultos. Cada frasco de 100ml de **Proinflac®** 6mg/ml contém 360mg de sódio, ou seja, 18% da ingestão diária máxima indicada pela OMS.

Por ml, **Proinflac®** 6mg/ml contém 9,15mg de cloreto de sódio, o que é equivalente a 3,60mg de sódio.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:

Tanto no uso único ou a curto prazo, não são necessárias precauções. No entanto, a ocorrência de efeitos colaterais relevantes, como fadiga e vertigem, pode prejudicar a reatividade e a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas pode ficar reduzida. Isto aplica-se particularmente quando o medicamento for combinado com álcool.

Uso em populações especiais:**Idosos**

Assim como com todos os medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), devem ser tomadas precauções ao tratar pacientes idosos com **Proinflac®**, uma vez que os idosos são geralmente mais propensos a efeitos adversos, a apresentarem insuficiência renal, hepática e cardiovascular e realizarem uso de medicações concomitantes. Recomenda-se administrar a dose efetiva mais baixa pelo menor período de tempo necessário para controlar os sintomas para essa população. O tratamento deve ser revisto em intervalos regulares e descontinuado se nenhum benefício for observado ou se ocorrer intolerância.

Pacientes com insuficiência renal

Precauções devem ser tomadas quando os AINEs são usados em pacientes com insuficiência renal. Em pacientes com comprometimento renal ligeiro ou moderado, a dose inicial de **Proinflac®** deve ser reduzida e mantida a mais baixa possível durante o menor período de tempo necessário para controlar os sintomas e a função renal deve ser monitorada.

Este medicamento está contraindicado em pacientes com insuficiência renal grave.

Pacientes com insuficiência hepática

Precauções devem ser tomadas quando AINEs são usados nesta população, embora diferenças no perfil farmacocinético não tenham sido observadas. Os pacientes com insuficiência hepática ligeira ou moderada devem iniciar o tratamento com doses reduzidas de **Proinflac®**, a dose deve ser mantida a mais baixa possível durante o menor período de tempo necessário para controlar os sintomas e os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados.

Este medicamento está contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave.

Gravidez

A inibição da síntese de prostaglandinas pode afetar adversamente a gravidez e / ou desenvolvimento embrionário e fetal. Dados de estudos epidemiológicos sugerem um aumento do risco de aborto espontâneo e de malformação cardíaca e gastrosquise após o uso de inibidores da síntese de prostaglandinas no início da gravidez. O risco absoluto de malformação cardiovascular aumentou de menos de 1% até aproximadamente 1,5%. Acredita-se que o risco está associado ao aumento da dose e a duração da terapia.

Em animais, a administração de um inibidor da síntese de prostaglandinas resultou em aumento da perda pré e pós-implantação e letalidade embrio-fetal. Além disso, foi relatado o aumento de incidências de várias malformações, incluindo cardiovasculares, em animais que receberam um inibidor da síntese de prostaglandinas durante o período organogênético.

Durante o primeiro e segundo trimestres da gravidez, o ibuprofeno não deve ser administrado a menos que seja claramente necessário. Se o ibuprofeno for utilizado por uma mulher tentado engravidar, ou durante o primeiro

e segundo trimestres da gravidez, a dose deve ser mantida a menor possível e a duração do tratamento deve ser a mais breve possível.

Durante o terceiro trimestre da gravidez, o uso de ibuprofeno é contraindicado, pois todos os inibidores da síntese de prostaglandinas podem:

- Expor o feto a toxicidade cardiopulmonar (com fechamento prematuro do ducto arterial e hipertensão pulmonar) e a disfunção renal, que pode progredir para insuficiência renal com oligo-hidrânio.
- Expor a mãe e o bebê, no final da gravidez a um possível prolongamento do tempo de hemorragia, efeito antiagregante que pode ocorrer mesmo em doses muito baixas; e inibição das contrações uterinas, resultando em retardo ou prolongamento do trabalho de parto.

Sendo assim, **Proinflac®** é contraindicado durante o terceiro trimestre da gravidez.

Categoria de risco na gravidez: B (1º e 2º trimestre de gravidez) e D (3º trimestre).

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Lactação

O ibuprofeno e seus metabólitos podem passar em baixas concentrações para o leite materno. Não são conhecidos efeitos nocivos para os lactentes. Sendo assim, para tratamentos a curto prazo com doses mais baixas, a interrupção da amamentação geralmente não é necessária. No entanto, recomenda-se interromper a amamentação se forem necessários longos período de tratamento, devido ao potencial de inibir a síntese de prostaglandinas no neonato.

Fertilidade

Existem algumas evidências de que os medicamentos que inibem a síntese da ciclo-oxigenase / prostaglandinas podem causar comprometimento da fertilidade feminina por um efeito na ovulação. Esse efeito é reversível na retirada do tratamento.

Sendo assim, o uso de ibuprofeno não é recomendado em mulheres que estão tentando engravidar. Em mulheres que têm dificuldades de engravidar ou que estão em fase de investigação de infertilidade, a retirada do ibuprofeno deve ser considerada.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Outros AINEs, incluindo inibidores da COX-2 e salicilatos: Como resultado dos efeitos sinérgicos, o uso concomitante da administração de dois ou mais anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) pode aumentar o risco de úlceras gastrointestinais e sangramento. A coadministração de ibuprofeno com outros AINE deve, portanto, ser evitada.

A administração concomitante de ibuprofeno e ácido acetilsalicílico geralmente não é recomendada devido ao potencial de aumento dos efeitos adversos. Dados experimentais sugerem que o ibuprofeno pode inibir competitivamente o efeito de baixas doses de ácido acetilsalicílico na agregação plaquetária quando estes são administrados concomitantemente. Embora existam incertezas com relação à extrapolação desses dados para situações clínicas, a possibilidade de que o uso regular e prolongado de ibuprofeno possa reduzir o efeito cardioprotetor de baixas doses de ácido acetilsalicílico não pode ser excluída.

Nenhum efeito clinicamente relevante é considerado provável para um uso ocasional de ibuprofeno.

Lítio: A administração concomitante de ibuprofeno com preparações de lítio pode aumentar o nível sérico destes medicamentos. É necessário verificar o nível de lítio sérico.

Glicosídeos cardíacos (digoxina): Os AINEs podem exacerbar a insuficiência cardíaca, reduzir a taxa de filtração glomerular e aumentar os níveis plasmáticos dos glicosídeos cardíacos. Recomenda-se o monitoramento da digoxina sérica.

Fenitoína: Os níveis plasmáticos de fenitoína podem aumentar no tratamento concomitante com ibuprofeno e, portanto, o risco de toxicidade pode aumentar.

Anti-hipertensivos (Diuréticos, inibidores da ECA, medicamentos bloqueadores de beta-receptor e antagonistas da angiotensina-II): Diuréticos e inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) podem aumentar a nefrotoxicidade dos AINEs. Os AINEs podem reduzir o efeito de diuréticos e outras drogas anti-hipertensivas, incluindo inibidores da ECA e beta-bloqueadores. Em pacientes com função renal diminuída (por exemplo, doentes desidratados ou idosos com função renal diminuída), o uso concomitante de um inibidor da ECA e antagonistas da angiotensina-II com um medicamento inibidor da ciclo-oxigenase pode levar a um maior comprometimento da função renal e a insuficiência renal aguda. Esse quadro geralmente é reversível. Essas combinações devem ser usadas apenas com cautela, especialmente em pacientes idosos. Os pacientes devem ser instruídos a ingerir líquido suficiente. A função renal deve ser verificada imediatamente após o início da terapia concomitante e o monitoramento periódico dos valores renais deve ser considerado durante a terapia concomitante. A administração concomitante de ibuprofeno e inibidores da ECA pode levar à hipercalcemia.

Diuréticos poupadores de potássio: O uso concomitante pode causar hipercalcemia (recomenda-se a verificação do potássio sérico).

Captopril: Estudos experimentais indicam que o ibuprofeno neutraliza o efeito de excreção de sódio aumentada do captopril.

Corticosteróides: Aumento do risco de ulceração gastrointestinal ou sangramento.

Agentes antiplaquetários (por exemplo, clopidogrel e ticlopidina) e inibidores seletivos da recaptação de serotonina: Aumento do risco de hemorragia gastrointestinal. Os AINEs não devem ser combinados com a ticlopidina devido ao risco de um efeito aditivo na inibição da função plaquetária.

Metotrexato: Os AINEs inibem a secreção tubular de metotrexato e certas interações metabólicas podem ocorrer, resultando em uma diminuição da depuração do metotrexato. A administração de ibuprofeno dentro de 24 horas antes ou após a administração de metotrexato pode levar a uma concentração elevada de metotrexato e um aumento no seu efeito tóxico. Portanto, o uso concomitante de AINEs e altas doses de metotrexato deve ser evitado. Além disso, o risco potencial de interações em tratamento com baixas doses de metotrexato deve ser considerado, especialmente em pacientes com insuficiência renal. No tratamento combinado, a função renal deve ser monitorada.

Ciclosporina: O risco de dano renal pela ciclosporina é aumentado pela administração concomitante de certos medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais. Este efeito não pode ser descartado para uma combinação de ciclosporina e ibuprofeno.

Anticoagulantes: Os AINEs podem aumentar o efeito dos anticoagulantes, como a varfarina. Em caso de tratamento simultâneo, recomenda-se o monitoramento do estado de coagulação.

Sulfonilureias: Os AINEs podem aumentar o efeito hipoglicemiante das sulfonilureias. No caso de tratamento simultâneo, recomenda-se o monitoramento dos níveis de glicose no sangue.

Tacrolimus: Risco elevado de nefrotoxicidade.

Zidovudina: Há evidências de um aumento do risco de hemartrose e hematomas em pacientes com hemofilia HIV positivo que recebem tratamento concomitante com zidovudina e ibuprofeno. Pode haver um risco aumentado de hematotoxicidade durante o uso concomitante de zidovudina e AINEs. Recomenda-se a contagem sanguínea 1-2 semanas após o início da utilização concomitante.

Probenecida e sulfimpirazona: Medicamentos que contenham probenecida ou sulfimpirazona podem retardar a excreção de ibuprofeno.

Antibióticos quinolona: Dados de animais indicam que os AINEs associados aos antibióticos de quinolona, podem aumentar o risco de convulsões. Os pacientes que recebem AINEs e quinolonas podem ter um risco aumentado de desenvolver convulsões.

Inibidores do CYP2C9: A administração concomitante de ibuprofeno com inibidores do CYP2C9 pode aumentar a exposição ao ibuprofeno (substrato do CYP2C9). Em um estudo com voriconazol e fluconazol (inibidores do CYP2C9), foi demonstrado um aumento da exposição ao S(+)ibuprofeno em aproximadamente 80 a 100%. A redução da dose de ibuprofeno deve ser considerada quando inibidores potentes do CYP2C9 são administrados concomitantemente, particularmente quando doses elevadas de ibuprofeno são administradas com voriconazol ou fluconazol.

Mifepristona: Se os AINEs forem usados dentro de 8 a 12 dias após a administração de mifepristona, eles podem diminuir a eficácia da mifepristona.

Álcool: O uso de ibuprofeno em indivíduos com consumo crônico de álcool (14-20 doses ou mais por semana) deve ser evitado devido ao aumento do risco de efeitos adversos gastrointestinais significativos, incluindo sangramento.

Aminoglicosídeos: os AINEs podem diminuir a excreção de aminoglicosídeos e aumentar sua toxicidade.

Extratos de ervas: *Ginkgo biloba* pode potencializar o risco de sangramento com AINEs.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de Conservação:

Conservar entre 15 a 30°C.

Prazo de Validade: 36 meses, se a embalagem estiver íntegra.

Proinflac® é indicado para uso em dose única. Qualquer porção da solução não utilizada deve ser descartada. Antes da administração, a solução deve ser inspecionada visualmente para garantir que a mesma está límpida, de coloração incolor a amarelo-pálida. A solução não deve ser usada se for observada a presença de material particulado ou descoloração.

A infusão deve começar imediatamente após a conexão do equipo de infusão.

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A resposta inicial ao tratamento, dose e frequência de administração deve ser ajustada de acordo com as necessidades de cada paciente.

Os efeitos indesejáveis de **Proinflac®** podem ser minimizados utilizando-se a dose eficaz mais baixa durante o menor período de tempo necessário para controle dos sintomas.

O uso de **Proinflac®** deve ser limitado a situações em que a administração oral é inadequada e os pacientes devem mudar para o tratamento oral assim que for possível.

Proinflac® é indicado apenas para tratamento agudo de curto prazo e não deve ser utilizado por mais que 3 dias.

A hidratação adequada do paciente deve ser mantida para minimizar o risco de possíveis reações adversas no nível renal.

Adultos:**Proinflac® 6mg/ml**

A dose recomendada é de 600mg de **Proinflac®**, a cada 6 a 8 horas, conforme necessário. A dose diária máxima recomendada é de 1200 mg e não deve ser excedida.

Modo de Usar:

Proinflac® é uma solução de ibuprofeno que deve ser administrada por infusão intravenosa durante 30 minutos.

Proinflac® não deve ser administrado por vias não recomendadas.

Proinflac® é de uso único e qualquer solução não utilizada deve ser descartada.

Proinflac® não deve ser misturado com outros medicamentos pois pode haver incompatibilidade se administrados simultaneamente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As frequências a seguir são tomadas como base ao avaliar as reações adversas:

Muito comum: $\geq 1/10$ dos pacientes tratados

Comum: $\geq 1/100$ a $<1/10$ dos pacientes tratados

Incomum: $\geq 1/1.000$ a $<1/100$ dos pacientes tratados

Raras: $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$ dos pacientes tratados

Muito rara: $<1/10.000$ dos pacientes tratados

Desconhecida: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis.

Os eventos adversos mais comumente observados são de natureza gastrointestinal. Podem ocorrer úlceras pépticas, perfuração ou hemorragia gastrointestinal, por vezes fatal, particularmente em idosos. Náuseas, vômitos, diarreia, flatulência, constipação, indigestão, dor abdominal, melena, hematemese, estomatite ulcerativa, exacerbação da colite e doença de *Crohn* foram notificadas após a administração. Menos frequentemente, a gastrite foi observada. Particularmente, o risco de ocorrer hemorragia gastrointestinal é dependente do intervalo de dose e da duração da utilização. Muito raramente foram notificadas reações graves de hipersensibilidade (incluindo reações no local da infusão, choque anafilático) e reações adversas cutâneas graves, tais como reações bolhosas incluindo síndrome de *Stevens-Johnson* e necrólise tóxica epidérmica (síndrome de *Lyell*), eritema multiforme e alopecia.

Foi descrita a exacerbação de inflamações relacionadas com a infecção (por exemplo, fasciíte necrosante) coincidindo com o uso de fármacos anti-inflamatórios não esteroidais. Isso está possivelmente associado ao mecanismo de ação dos anti-inflamatórios não esteroidais.

A fotossensibilidade, a vasculite alérgica e, em casos excepcionais, infecções graves da pele e complicações do tecido mole podem ocorrer durante uma infecção por varicela.

Edema, hipertensão e insuficiência cardíaca foram relatados em associação com o tratamento com AINEs. Estudos clínicos sugerem que a utilização de ibuprofeno, particularmente em doses elevadas (2400mg/dia), pode estar associada a um pequeno aumento do risco de eventos tromboembólicos arteriais (por exemplo, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral)

Infecções e infestações	Muito rara	Exacerbação de inflamações relacionadas com a infecção (por exemplo, desenvolvimento de fasciíte necrosante) coincidindo com o uso de fármacos anti-inflamatórios não esteroidais. Isso está possivelmente associado ao mecanismo de ação dos anti-inflamatórios não esteroidais.
--------------------------------	------------	---

Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Muito rara	Distúrbios na formação do sangue (anemia, agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia e pancitopenia). Os primeiros sintomas são: febre, dor de garganta, feridas superficiais na boca, queixas semelhantes à influenza, fadiga severa, hemorragias nasais e sangramento da pele.
Distúrbios do sistema imunológico	Incomum	Reações de hipersensibilidade com erupções cutâneas e coceira, bem como ataques asmáticos (possivelmente com queda da pressão arterial).
	Muito rara	Lúpus eritematoso sistêmico, reações de hipersensibilidade graves, edema facial, inchaço da língua, inchaço da laringe interna com constrição das vias aéreas, dificuldade respiratória, palpitações, hipotensão e choque com risco de vida).
Distúrbios psiquiátricos	Incomum	Ansiedade, inquietação.
	Raro	Reações psicóticas, nervosismo, irritabilidade, confusão ou desorientação e depressão.
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	Fadiga ou insônia, dor de cabeça, tontura.
	Incomum	Insônia, agitação, irritabilidade ou cansaço.
	Muito rara	Meningite asséptica (rigidez na nuca, dor de cabeça, náusea, vômito, febre ou confusão). Pacientes com distúrbios autoimunes (lúpus eritematoso sistêmico, doença mista do tecido conjuntivo) parecem estar predispostos.
Distúrbios oculares	Incomum	Distúrbios visuais.
	Rara	Ambliopia tóxica reversível.
Distúrbios do ouvido e labirinto	Comum	Vertigem.
	Incomum	Zumbido.
	Rara	Distúrbios auditivos.
Cardiopatias	Muito rara	Palpitações, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio.
Desordens vasculares	Muito rara	Hipertensão arterial.
Distúrbios respiratório, torácico e do mediastino	Muito rara	Asma, broncoespasmo, dispneia e sibilância.
Problemas gastrointestinais	Muito comum	Pirose, dor abdominal, náusea, vômito, flatulência, diarreia, constipação e pequenas perdas de sangue gastrointestinal que podem causar anemia em casos excepcionais.
	Comum	Úlceras gastrointestinais, potencialmente com sangramento e perfuração. Estomatite ulcerativa, exacerbação de colite e doença de <i>Crohn</i> .
	Incomum	Gastrite.
	Rara	Estenose esofágica, exacerbação da doença diverticular, colite hemorrágica não específica. Se ocorrer hemorragia gastrointestinal, pode causar anemia e hematêmese.
	Muito rara	Esofagite, pancreatite, formação de estenose intestinal e diafragmática.
Distúrbios hepatobiliares	Rara	Icterícia, disfunção hepática, dano hepático, particularmente em terapia de longa duração, hepatite aguda.
	Desconhecida	Insuficiência hepática.
Desordens dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Comum	Erupção cutânea.
	Desconhecida	Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (Síndrome de DRESS) ou pustulose exantematosa

		generalizada aguda.
	Incomum	Urticária, prurido, púrpura (incluindo púrpura alérgica), erupção cutânea.
	Rara	Reações bolhosas incluindo síndrome de <i>Stevens-Johnson</i> e necrólise tóxica epidérmica (síndrome de <i>Lyell</i>), alopecia, eritema multiforme. Reações de fotossensibilidade e vasculite alérgica. Em casos excepcionais, infecções graves da pele e complicações de tecidos moles na infecção por varicela.
Desordens musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Rara	Rigidez na nuca.
Distúrbios renais e urinários	Incomum	Excreção urinária reduzida e formação de edemas, particularmente em pacientes com hipertensão arterial ou insuficiência renal, síndrome nefrótica, nefrite intersticial que pode ser acompanhada por insuficiência renal aguda.
	Rara	Dano no tecido renal (necrose papilar), particularmente em terapia de longa duração, aumento da concentração sérica de ácido úrico.
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Comum	Dor e sensação de queimação no local de administração
	Desconhecida	Reações no local de infusão, como inchaço, hematoma ou sangramento.

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

Distúrbios do sistema nervoso central, que incluem dor de cabeça, zumbido, inconsciência, ataxia, nistagmo, assim como dor abdominal, náusea e vômito, podem ocorrer como sintomas de superdosagem. Em casos mais graves de envenenamento, sonolência, perda de consciência, convulsões, tontura, hematúria e hipotermia podem ocorrer.

Além disso, sangramento gastrointestinal, bem como os distúrbios funcionais do fígado e dos rins também são possíveis. Pode haver hipotensão, depressão respiratória e cianose.

Em casos de envenenamento grave, pode ocorrer acidose metabólica.

Tratamento

O tratamento é sintomático e não há antídoto específico. As possibilidades terapêuticas para o tratamento da intoxicação são ditadas pela extensão, nível e sintomas clínicos de acordo com as práticas clínicas intensivas comuns.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0085.0149

Produzido por:

B. Braun Medical SA
Carretera. de Terrassa, 121
08191 Rubí, Barcelona
Espanha



PROINFLAC®
MODELO DE BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

Importado e registrado por:

Laboratórios B. Braun S.A.
Av. Eugênio Borges, 1092 e Av. Jequitibá, 09
Arsenal – CEP: 24751-000
São Gonçalo – RJ – Brasil
CNPJ: 31.673.254/0001-02
Indústria Brasileira
SAC: 0800-0227286

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



HISTÓRICO

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações da bula			
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões VP/VPS	Apresentações relacionadas
08/04/2021	1349011/21-7	10458 – MEDICAMEN TO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2020	0423796/20-0	1456 – MEDICAMEN TO NOVO – Registro de Forma Farmacêutica Nova no País	29/03/2021	-	VP e VPS	Proinflac 4 mg / mL: 10 unidades de 100 mL por caixa e 20 unidades de 100 mL por caixa. Proinflac 6 mg / mL: 10 unidades de 100 mL por caixa e 20 unidades de 100 mL por caixa.
20/04/2021	1515109213	10451 – MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/04/2021	1515109213	10451 – MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/04/2021	9. Reações Adversas	VPS	Proinflac 4 mg / mL: 10 unidades de 100 mL por caixa e 20 unidades de 100 mL por caixa. Proinflac 6 mg / mL: 10 unidades de 100 mL por caixa e 20 unidades de 100 mL por caixa.
26/02/2024	0221989242	10451 – MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/02/2024	0221989242	10451 – MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/02/2024	Dizeres Legais	VP e VPS	Proinflac 4 mg / mL: 10 unidades de 100 mL por caixa e 20 unidades de 100 mL por caixa. Proinflac 6 mg / mL: 10 unidades de 100 mL por caixa e 20 unidades de 100 mL por caixa.
XX/10/2025	-	10451 – MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	XX/10/2025	-	10451 – MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	4. CONTRA INDICAÇÕES	VPS	Proinflac 4 mg / mL: 10 unidades de 100 mL por caixa e 20 unidades de 100 mL por caixa. Proinflac 6 mg / mL: 10 unidades de 100 mL por caixa e 20 unidades de 100 mL por caixa.