

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Spidifen EF, 400 mg, comprimido revestido por película

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 738 mg de arginato de ibuprofeno, equivalente a 400 mg de ibuprofeno, como substância ativa.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Sódio (sob a forma de bicarbonato de sódio) - 83 mg por comprimido

Sacarose - 16,7 mg por comprimido

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película de cor branca, com forma ovalada e ranhurados numa das faces. A ranhura destina-se apenas a facilitar a divisão, para ajudar a deglutição, e não para dividir em doses iguais.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

O Spidifen EF está indicado para adultos no tratamento sintomático das seguintes situações:

Dores de intensidade ligeira a moderada (dor reumática e muscular), dores nas costas, nevralgia, enxaqueca, dor de cabeça, dor de dentes, dismenorreia, febre e sintomas de constipação e gripe.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados através da utilização da dose efetiva mais baixa durante o menor período de tempo necessário para controlar os sintomas (ver secção 4.4).

Adultos e adolescentes com mais de 12 anos ( $\geq 40$  kg):

400 mg administrados como uma dose única ou até 3 vezes por dia com um intervalo de 4 a 6 horas.

A dose diária máxima não deverá ultrapassar 1200 mg

#### População pediátrica

A administração em crianças com idade inferior a 12 anos deve ser feita mediante prescrição médica. Devem procurar-se outras formulações mais adequadas para administração em crianças.

#### Idosos

Em doentes idosos deverá reduzir-se a dose inicial.

#### Insuficientes renais

Convém adotar precauções quando se utilizam AINEs em doentes com insuficiência renal.

Em doentes com disfunção renal leve ou moderada deverá reduzir-se a dose inicial. Não se deverá utilizar ibuprofeno em doentes com insuficiência renal grave (ver secção 4.3).

#### Insuficientes hepáticos

Embora não se tenham observado diferenças no perfil farmacocinético do ibuprofeno em doentes com insuficiência hepática, aconselha-se a adoção de precauções com o uso de AINEs neste tipo de doentes. Os doentes com insuficiência hepática leve ou moderada deverão iniciar o tratamento com doses reduzidas e ser cuidadosamente vigiados. Não se deverá utilizar ibuprofeno em doentes com insuficiência hepática grave (ver secção 4.3).

#### Insuficientes cardíacos:

Em doentes com insuficiência cardíaca, deverá reduzir-se a dose inicial (ver secção 4.3 e 4.4).

#### Modo de administração

Spidifen EF é administrado por via oral.

O comprimido deve ser tomado com um copo de água (200 ml) sem mastigar. Para doentes com estômagos sensíveis, é recomendado que Spidifen EF seja tomado com alimentos.

#### Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

O intervalo entre as doses depende da evolução dos sintomas, mas nunca será inferior a 4 horas.

Se uma ou mais doses forem esquecidas, é aconselhável tomar a dose mínima recomendável assim que possível.

#### Adultos

Se este medicamento for necessário por mais de 3 dias em casos de dor de cabeça, febre ou dismenorrea primária, ou por mais de 4 dias no tratamento da dor, ou se os sintomas piorarem, um médico deverá ser consultado.

Este medicamento não deve ser administrado por mais de 7 dias ou em doses superiores sem consultar um médico. Se os sintomas persistirem ou piorarem, deverá procurar aconselhamento médico.

#### 4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- História de reações de hipersensibilidade (p. ex. broncoespasmo, asma, rinite, angioedema ou urticária) como resposta à administração de ácido acetilsalicílico ou outros AINEs;
- História de hemorragia gastrointestinal ou perfuração, relacionada com terapêutica anterior com AINEs;
- Úlcera péptica/hemorragia ativa ou história de úlcera péptica/hemorragia recorrente (dois ou mais episódios distintos de ulceração ou hemorragia comprovada);
- Doentes com diátese hemorrágica ou outros transtornos da coagulação;
- Colite ulcerosa, doença de Crohn, úlcera péptica ou hemorragia gastrointestinal recorrente (definida como dois ou mais episódios distintos de ulceração ou hemorragia comprovadas).
- Insuficiência cardíaca grave (classe IV da Associação de Cardiologia de Nova Iorque)
- Insuficiência hepática grave;
- Insuficiência renal grave (doses >1600 mg/dia);
- Durante o terceiro trimestre de gravidez (ver secção 4.6 Gravidez e aleitamento).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados utilizando a menor dose eficaz durante o menor período de tempo necessário para controlar os sintomas (ver secção 4.2 e informação sobre os riscos GI e cardiovasculares em seguida mencionada).

##### Efeitos gastrointestinais

- A administração concomitante de Spidifen EF com outros AINEs, incluindo inibidores seletivos da cicloxigenase-2, deve ser evitada.
- Idosos: Os doentes idosos apresentam uma maior frequência de reações adversas com AINEs, especialmente hemorragias gastrointestinais e perfurações que podem ser fatais (ver secção 4.2.).
- Hemorragia, ulceração e perfuração gastrointestinal: Têm sido notificados com todos os AINEs casos de hemorragia, ulceração e perfuração gastrointestinal potencialmente fatais, em várias fases do tratamento, associados ou não a sintomas de alerta ou história de eventos gastrointestinais graves.

O risco de hemorragia, ulceração ou perfuração GI é maior com doses mais elevadas de AINEs, em doentes com história de úlcera péptica, especialmente se associada a hemorragia ou perfuração (ver secção 4.3) e em doentes idosos. Nestas situações os doentes devem ser instruídos no sentido de informar o seu médico assistente sobre a ocorrência de sintomas abdominais e de hemorragia digestiva, sobretudo nas fases iniciais do tratamento. Nestes doentes o tratamento deve ser iniciado com a menor dose eficaz. A coadministração de agentes protetores (ex.: misoprostol ou inibidores da bomba de prótons) deverá ser considerada nestes doentes, assim como naqueles que necessitem de tomar simultaneamente ácido acetilsalicílico em doses baixas, ou outros medicamentos suscetíveis de aumentar o risco de úlcera ou hemorragia, tais como corticosteroides, anticoagulantes (como a varfarina), inibidores seletivos da recaptção da serotonina ou antiagregantes plaquetários (como o ácido acetilsalicílico) (ver secção 4.5).

- Os doentes com história de toxicidade gastrointestinal, particularmente se idosos, devem reportar ao seu médico qualquer sintoma abdominal (especialmente se se

trata de hemorragia gastrointestinal), particularmente nas fases iniciais do tratamento.

- Deve ser recomendada precaução a doentes que estejam a realizar medicação concomitante que possa aumentar o risco de ulceração ou hemorragia, tais como corticosteroides, anticoagulantes (como a varfarina), inibidores seletivos da recaptção da serotonina ou antiagregantes plaquetários (como o ácido acetilsalicílico) (ver secção 4.5).

- Em caso de hemorragia gastrointestinal ou ulceração em doentes a tomar ibuprofeno, o tratamento deve ser interrompido.

- Os AINEs devem ser administrados com precaução em doentes com história de doença inflamatória do intestino (colite ulcerosa, doença de Crohn), na medida em que estas situações podem ser exacerbadas (ver secção 4.8).

Tal como ocorre com outros AINEs, também podem produzir-se reações alérgicas, tais como reações anafiláticas/anafilatóides, sem exposição prévia ao fármaco.

#### Efeitos cardiovasculares e cerebrovasculares

Têm sido notificados casos de retenção de líquidos e edema associados ao tratamento com AINEs, pelo que os doentes com história de hipertensão arterial e/ou insuficiência cardíaca congestiva ligeira a moderada deverão ser adequadamente monitorizados e aconselhados.

Os estudos clínicos sugerem que a utilização de ibuprofeno, particularmente com uma dose alta (2400 mg/dia), pode estar associada a um pequeno risco aumentado de episódios trombóticos arteriais (por exemplo, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral (AVC)). De uma forma geral, os estudos epidemiológicos não sugerem uma associação entre a utilização de doses baixas de ibuprofeno (p. ex., ≤ 1200 mg/dia) e um risco aumentado de episódios trombóticos arteriais.

Os doentes com hipertensão descontrolada, insuficiência cardíaca congestiva (Associação de Cardiologia de Nova IorqueII-III), cardiopatia isquémica estabelecida, arteriopatía periférica e/ou doença cerebrovascular apenas devem ser tratados com ibuprofeno após uma ponderação cuidadosa e as doses altas (2400 mg/dia) devem ser evitadas.

Também se recomenda uma ponderação cuidadosa antes de iniciar o tratamento a longo prazo de doentes com fatores de risco para episódios cardiovasculares (p. ex., hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabagismo), particularmente se forem necessárias doses altas de ibuprofeno (2400 mg/dia).

O ibuprofeno, tal como outros AINEs, pode inibir a agregação plaquetária e prolongar o tempo de hemorragia em doentes normais.

Tal como com outros medicamentos contendo AINEs, a administração concomitante de ibuprofeno com ácido acetilsalicílico não é recomendada devido a um potencial aumento de efeitos adversos.

Têm sido notificados casos de síndrome de Kounis em doentes tratados com Spidifen EF. A síndrome de Kounis caracteriza-se por sintomas cardiovasculares secundários e uma reação alérgica ou de hipersensibilidade associada à constrição das artérias coronárias e potencialmente conducentes a um enfarte do miocárdio.

Mascaramento dos sintomas de infeções subjacentes

Spidifen EF pode mascarar os sintomas de infecção, o que pode levar a um atraso no início do tratamento adequado e, conseqüentemente, a um agravamento da evolução da infecção. Isto foi observado na pneumonia bacteriana adquirida na comunidade e em complicações bacterianas relacionadas com a varicela. Quando Spidifen EF é administrado para o alívio da febre ou da dor relacionadas com infecção, aconselha-se a monitorização da infecção. Em situações não hospitalares, o doente deve consultar um médico em caso de persistência ou agravamento dos sintomas.

Este medicamento não deve ser usado para medicação da dor por mais de 10 dias exceto se prescrito pelo médico, pois uma dor intensa e prolongada pode indicar uma doença que requer avaliação e tratamento médico.

O ibuprofeno não deve ser utilizado no tratamento da febre alta (superior a 39.5 °C), febre superior a 3 dias ou febre recorrente, exceto se prescrito pelo médico, pois estas situações podem ser indicativas de doença grave requerendo avaliação e tratamento médico.

#### Reações adversas cutâneas graves (RACG)

Foram relatadas reações adversas cutâneas graves (RCAG), incluindo dermatite exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), reação a fármacos com eosinofilia e sintomas sistémicos (síndrome DRESS) e pustolose exantematosa aguda generalizada (PEAG), que podem ser potencialmente fatais, em conjunto com a utilização de ibuprofeno (ver secção 4.8). A maioria destas reações ocorreu no primeiro mês.

Se surgirem sinais e sintomas sugestivos destas reações, o ibuprofeno deve ser imediatamente interrompido e deve ser considerado um tratamento alternativo (se necessário).

#### Outros efeitos

- Deve ser administrado com precaução a doentes com alterações da coagulação e insuficientes hepáticos, cardíacos ou renais.
- Deve ser tomada precaução quando se inicia o tratamento com ibuprofeno em doentes em estado de desidratação considerável.
- O ibuprofeno pode mascarar os sinais objetivos e subjetivos das infeções. Encontram-se descritos casos isolados de exacerbação de inflamações infecciosas (p. ex. desenvolvimento de fascíte necrotizante) temporalmente relacionados com o uso de AINEs. A terapia com ibuprofeno em doentes com uma infecção deve, por isso, ser realizada com cuidado.
- Podem ser precipitados broncospasmos em doentes que sofrem de ou com história prévia de asma brônquica ou doenças alérgicas.
- É necessária precaução em doentes com lúpus eritematoso sistémico ou outras colagenoses.
- Existe alguma evidência de que os medicamentos que inibem a síntese da ciclo-oxigenase/prostaglandinas podem causar alterações da fertilidade feminina por efeito sobre a ovulação. Este efeito é reversível com a descontinuação do tratamento. A administração de AINEs não é recomendada em mulheres que planeiam engravidar. Em mulheres que tenham dificuldade em engravidar ou nas quais a possibilidade de infertilidade está a ser averiguada deverá ser considerada a interrupção de Spidifen EF.
- Doentes que experimentem distúrbios visuais durante o tratamento com ibuprofeno devem descontinuar o tratamento e efetuar um exame oftalmológico.

- Os AINEs podem causar alterações nos exames bioquímicos da função hepática. Como ocorre com outros AINEs, o ibuprofeno pode produzir aumentos transitórios leves de alguns parâmetros hepáticos (bilirrubina, fosfatase alcalina, gama-GT), assim como aumentos significativos da SGOT e da SGPT. Perante a presença de valores de transaminases, bilirrubina conjugada ou fosfatase alcalina superiores a duas vezes o valor superior do normal, o medicamento deverá ser suspenso de imediato e deve ser iniciada investigação para esclarecimento da situação.

Cada comprimido contém 3,6 mmol (ou 82,7 mg) de sódio (sob a forma de bicarbonato de sódio). Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

O medicamento contém sacarose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, mal absorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Em geral, os AINEs devem empregar-se com precaução quando se administram com outros fármacos que podem aumentar o risco de úlcera gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal ou disfunção renal. O uso concomitante com corticosteroides pode potenciar o efeito ulcerogénico.

**Ácido acetilsalicílico:** De uma forma geral, a administração concomitante de ibuprofeno e ácido acetilsalicílico não é recomendada devido ao potencial aumento de efeitos adversos.

Os dados experimentais sugerem que o ibuprofeno pode, por competição, inibir o efeito de uma dose baixa de ácido acetilsalicílico na agregação das plaquetas, quando estes medicamentos são administrados concomitantemente. Embora existam incertezas acerca da extrapolação destes dados para uma situação clínica, não é possível excluir a possibilidade de a utilização regular e a longo prazo de ibuprofeno poder reduzir o efeito de cardioproteção de uma dose baixa de ácido acetilsalicílico. Não existem efeitos clinicamente relevantes considerados prováveis em associação à utilização ocasional de ibuprofeno (ver secção 5.1).

**Digoxina, fenitoína e lítio:** o ibuprofeno pode causar o aumento dos níveis plasmáticos destas substâncias.

**Anticoagulantes:** Os AINEs podem potenciar os efeitos dos anticoagulantes, tais como a varfarina (ver secção 4.4).

**Outros AINEs, incluindo inibidores da COX2:** O ibuprofeno (como outros AINEs) deve ser utilizado com precaução em combinação com ácido acetilsalicílico ou outros anti-inflamatórios não esteroides e corticosteroides sistémicos, pois pode aumentar o risco de reações adversas ao nível do trato gastrointestinal.

**Corticosteróides:** aumento do risco de ulceração ou hemorragia gastrointestinal (ver secção 4.4).

**Agentes antiagregantes plaquetários e inibidores seletivos da recaptção da serotonina:** aumento do risco de hemorragia gastrointestinal (ver secção 4.4.).

**Ticlopidina:** Os AINEs não devem ser combinados com ticlopidina devido ao risco de um efeito aditivo na inibição da função plaquetária.

Diuréticos: A eficácia da furosemida e o dos diuréticos tiazídicos pode diminuir, provavelmente devido à retenção de sódio relacionada com a inibição da síntese das prostaglandinas nos rins.

Antidiabéticos orais e insulina: o ibuprofeno aumenta o efeito dos antidiabéticos orais e insulina. Pode ser necessário efetuar o ajuste da dose destes medicamentos.

Ciclosporina, tacrolimus: a sua administração simultânea com AINEs pode aumentar o risco de nefrotoxicidade devido à redução da síntese renal de prostaglandinas. Caso se administre concomitantemente, deverá vigiar-se de forma apertada a função renal.

Aminoglicosídeos: Os AINEs podem diminuir a eliminação dos aminoglicosídeos.

Quinolonas: Foram notificados casos isolados de convulsões que podem ter sido causadas pelo uso simultâneo de quinolonas e certos AINEs.

Agentes anti-hipertensivos: o ibuprofeno pode diminuir o efeito dos agentes anti-hipertensivos. Consequentemente, o uso concomitante de AINEs e de IECAs ou bloqueadores beta pode estar associado com o risco de insuficiência renal aguda.

Zidovudina: durante o tratamento simultâneo com AINEs devem vigiar-se os valores hemáticos, sobretudo no início do tratamento, devido ao maior risco de hemartrose e hematomas em doentes HIV(+) hemofílicos.

Ginkgo Biloba: pode potenciar o risco de hemorragia.

Voriconazol ou fluconazol: o uso concomitante com ibuprofeno pode resultar num aumento da exposição e da concentração plasmática de ibuprofeno.

Mifepristona: o uso concomitante com AINEs pode resultar numa exposição aumentada aos AINEs.

Em teoria, pode ocorrer uma diminuição da eficácia da mifepristona devido às propriedades inibitórias da síntese de prostaglandinas dos AINEs. Estudos sobre a toma única ou repetida de ibuprofeno iniciada no dia da administração de prostaglandinas, não encontraram provas de influência adversa na ação da mifepristona, nem na eficácia clínica do protocolo de interrupção da gravidez.

Diuréticos, Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) e Antagonistas da Angiotensina II (AAII): Os anti-inflamatórios não esteróides (AINE) podem diminuir a eficácia dos diuréticos assim como de outros medicamentos antihipertensores. Nalguns doentes com função renal diminuída (ex.: doentes desidratados ou idosos com comprometimento da função renal) a co-administração de um IECA ou AAII e agentes inibidores da cicloxigenase pode ter como consequência a progressão da deterioração da função renal, incluindo a possibilidade de insuficiência renal aguda, que é normalmente reversível. A ocorrência destas interações deverá ser tida em consideração em doentes a tomar ibuprofeno em associação com IECA ou AAII. Consequentemente, esta associação medicamentosa deverá ser administrada com precaução, sobretudo em doentes idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deverá ser analisada a necessidade de monitorizar a função renal após o início da terapêutica concomitante, e periodicamente desde então.

**Lítio:** Os AINEs podem diminuir a depuração renal do lítio com resultante aumento dos níveis plasmáticos e toxicidade. Caso se prescreva ibuprofeno a um doente a fazer terapêutica com lítio, deve ser feita uma monitorização apertada dos níveis de lítio.

**Metotrexato:** Os AINEs podem inibir a secreção tubular do metotrexato e reduzir a sua depuração.

**Glicósidos cardíacos:** AINEs podem exacerbar uma insuficiência cardíaca, reduzir a taxa de filtração glomerular e aumentar os níveis plasmáticos de glicósidos cardíacos.

**Colestiramina:** A administração concomitante de ibuprofeno e colestiramina pode reduzir a absorção de ibuprofeno no trato gastrointestinal. Contudo a significância clínica não é conhecida.

**Ciclosporina:** A administração de AINEs e ciclosporina apresenta um risco aumentado de nefrotoxicidade.

**Inibidores CYP2C9:** A administração concomitante de ibuprofeno com inibidores do CYP2C9 pode aumentar a exposição ao ibuprofeno (substrato do CYP2C9). Num estudo com voriconazol e fluconazol (inibidores do CYP2C9), foi demonstrada uma maior exposição de S (+)-ibuprofeno em cerca de 80 a 100%. Deve ser considerada uma redução na dose de ibuprofeno quando inibidores do CYP2C9 são administrados concomitantemente, particularmente quando doses altas de ibuprofeno são administradas com voriconazol ou com fluconazol.

Devem igualmente ser tomadas precauções, por possível interação, na terapêutica simultânea com pentoxifilina, probenecida e sulfimpirazona.

Podem surgir alterações de exames complementares de diagnóstico:

- Aumento do tempo de hemorragia, até um dia após suspensão da terapêutica;
- Diminuir a glicemia;
- Diminuir a clearance da creatinina;
- Diminuir a hemoglobina e hematócrito;
- Aumentar a uremia, creatinina e caliemia;
- Função hepática (pode ocorrer aumento das transaminases).

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

A inibição da síntese das prostaglandinas pode afetar negativamente a gravidez e/ou o desenvolvimento embrio-fetal. Os dados dos estudos epidemiológicos sugerem um aumento do risco de aborto espontâneo, de malformações cardíacas e gastrosquises em recém-nascidos na sequência da utilização de um inibidor da síntese das prostaglandinas no início da gravidez. O risco absoluto de malformações cardíacas aumento de menos de 1% para cerca de 1,5%. Presume-se que o risco aumenta com a dose e duração do tratamento.

Os estudos com animais demonstraram perda pré e pós-implantação e mortalidade embrio-fetal. Além disso, um aumento de incidência de várias malformações,



incluindo defeitos cardiovasculares, tem sido reportado em animais que receberam inibidores da síntese de prostaglandinas durante a organogênese (ver secção 5.3).

A partir das 20 semanas de gestação, o uso de Spidifen EF pode causar oligodrâmnio como resultado de uma disfunção renal fetal. Isto pode ocorrer logo após o início do tratamento e geralmente reverte com a descontinuação. Além disso, foram relatados casos de constrição do ductus arteriosus após o tratamento no segundo trimestre de gravidez, a maioria dos quais resolvidos após a interrupção do tratamento. Portanto, durante o 1º e 2º trimestre de gravidez, o Spidifen EF não deverá ser administrado a não ser que seja estritamente necessário. Se o Spidifen EF for usado por mulheres que estejam a tentar engravidar, ou durante o 1º e 2º trimestre de gravidez, a dose administrada deverá ser a menor e durante o mais curto espaço de tempo possível. Deve-se considerar a monitorização pré-natal de oligodrâmnio e da constrição do ductus arteriosus após a exposição a Spidifen EF por vários dias a partir das 20 semanas de gestação. O Spidifen EF deve ser descontinuado se for encontrado oligodrâmnio ou constrição do ductus arteriosus.

Durante o 3º trimestre de gravidez, todos os inibidores da síntese das prostaglandinas podem expor o feto a:

- Toxicidade cardiopulmonar (constrição/oclusão prematura do ductus arteriosus e hipertensão pulmonar);
- Disfunção renal (ver acima).

Na fase final da gravidez, a mãe e o recém-nascido podem estar expostos a:

- Possível prolongamento do tempo de hemorragia, um efeito antiagregante que pode verificar-se mesmo com doses muito baixas;
- Inibição das concentrações uterinas com consequente atraso ou prolongamento do trabalho de parto.

Assim, a administração de Spidifen EF está contraindicada durante o terceiro trimestre de gravidez (Ver secções 4.3 e 5.3).

#### Amamentação

O ibuprofeno e os seus metabolitos passam, em concentrações muito baixas, para o leite materno, mas nas doses terapêuticas de Spidifen EF não são esperados efeitos nos lactentes. Como não são conhecidos possíveis efeitos para o lactente, em geral não é necessário interromper o aleitamento quando a mãe se encontra a realizar um tratamento de curta duração, com as doses recomendadas, para a dor leve a moderada ou febre.

#### Fertilidade

Se ibuprofeno for usado por mulheres que estejam a tentar engravidar, a dose deverá ser a menor e durante o mais curto espaço de tempo possível.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Têm sido notificados casos de tonturas e dores de cabeça que afetam a capacidade do doente conduzir ou utilizar máquinas.

Se se administra uma dose única de ibuprofeno, ou durante um período curto, não é necessário adotar precauções especiais.

Assim, Spidifen EF tem uma influência baixa na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis estão relacionados com o efeito farmacológico do ibuprofeno sobre a síntese de prostaglandinas.

Os eventos adversos mais frequentemente observados são de natureza gastrointestinal, abrangendo desde náuseas e dispepsia a hemorragias graves ou ativação de úlcera péptica (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

Reações bolhosas, incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, foram observadas muito raramente.

Têm sido reportados casos de edema, hipertensão e insuficiência cardíaca associados ao tratamento com AINEs.

Os estudos clínicos sugerem que a utilização de ibuprofeno, sobretudo com uma dose alta (2400 mg/dia), pode estar associada a um pequeno aumento do risco de episódios trombóticos arteriais (por exemplo, enfarte do miocárdio ou AVC) (ver secção 4.4).

Na tabela seguinte encontram-se listadas as reações adversas por classes de órgãos e frequência:

Muito frequentes	≥ 1/10
Frequentes	≥ 1/100 e <1/10
Pouco frequentes	≥ 1/1.000 e <1/100
Raros	≥ 1/10.000 e <1/1.000
Muito raros	< 1/10 000
Desconhecido	não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis

Os efeitos indesejáveis são apresentados em ordem decrescente de gravidade dentro de cada agrupamento de frequência.

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático				Trombocitopenia, agranulocitose, anemia aplástica		Anemia
Doenças do sistema imunitário			Reação alérgica	Reação anafilática		Choque anafilático
Doenças do sistema nervoso		Cefaleias, tonturas				Meningite asséptica
Afeções oculares				Perturbações visuais		Papiloedema

Afeções do ouvido e do labirinto				Perturbações da audição		
Cardiopatias						Insuficiência cardíaca, Síndrome de Kounis
Vasculopatias						Trombose arterial, hipertensão, hipotensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Asma, agravamento da asma, broncoespasmo, dispneia			Irritação da garganta
Doenças gastrointestinais	Dispepsia, diarreia	Dor abdominal, náuseas, flatulência	Úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal, vômitos, melena, gastrite	Perfuração gastrointestinal, obstipação, hematemese, estomatite ulcerativa, colite agravada, doença de Crohn agravada		Anorexia
Afeções hepatobiliares				Alterações hepáticas.		Lesão hepática, hepatite, icterícia hepatocelular
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Alterações da pele, rash	Angioedema, púrpura, prurido, urticária		Dermatite bolhosa, Reações adversas cutâneas graves (RCAG)	Reações de fotossensibilidade, agravamento de reações da pele; Reação ao Fármaco

					(incluindo eritema multiforme, dermatite e exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica)	com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos (síndrome de DRESS) Pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA)
Doenças renais e urinárias				Hematúria	Insuficiência renal aguda, nefrite intersticial, necrose papilar,	
Perturbações gerais e alterações no local de administração						Edema
Exames complementares de diagnóstico				Alteração dos testes de função hepática		Alteração dos testes de função renal

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)  
E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Têm sido reportados casos de sobredosagem em adultos e doentes pediátricos.

##### Sintomas

Após uma sobredosagem podem ocorrer os seguintes sintomas: náuseas, gastralgia, vómitos (com sangue) e diarreia (com sangue), tonturas, espasmos, nistagmos e diplopia, cefaleia e tinitus. No caso de intoxicação grave pode igualmente ocorrer alterações da função renal, hipotensão, diminuição do estado de consciência e coma (não é claro se as alterações da função renal são causadas pela intoxicação ou se pela hipotensão). Em casos graves de envenenamento, pode ocorrer acidose metabólica.

##### Gestão

Não existe antídoto específico para o ibuprofeno. Deve ser realizado esvaziamento do estômago logo que possível. Se possível deve recorrer-se à emese. Se o doente se encontra inconsciente, deve ser considerada a lavagem gástrica e a correção de alterações eletrolíticas graves.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 9.1.3 – Aparelho locomotor. Anti-inflamatórios não esteroides. Derivados do ácido propiónico. Código ATC: M01A E01

O Spidifen EF contém como princípio ativo ibuprofeno, que está presente na forma de arginato. O ibuprofeno é um anti-inflamatório não esteroide do grupo dos ácidos arilpropiónicos que apresenta marcadas propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias.

##### Mecanismo de ação

O seu mecanismo de ação poderá ser devido à inibição da síntese de prostaglandinas.

As prostaglandinas desempenham um papel fundamental no aparecimento da febre, da dor e da inflamação.

##### Efeitos farmacodinâmicos

Um alívio significativo da dor numa dor de dentes ocorre entre 25 e 30 minutos após a administração.

Os dados experimentais sugerem que o ibuprofeno pode, por competição, inibir o efeito de uma dose baixa de ácido acetilsalicílico na agregação das plaquetas, quando estes medicamentos são administrados concomitantemente. Alguns estudos farmacodinâmicos demonstram que, quando foram tomadas doses unitárias de ibuprofeno 400 mg até 8 horas antes ou no prazo de 30 min após a administração de ácido acetilsalicílico de libertação imediata (81 mg), ocorreu uma diminuição do efeito do ácido acetilsalicílico na formação de tromboxano ou na agregação de

plaquetas. Embora existam incertezas acerca da extrapolação destes dados para uma situação clínica, não é possível excluir a possibilidade de a utilização regular e a longo prazo de ibuprofeno poder reduzir o efeito de cardioproteção de uma dose baixa de ácido acetilsalicílico. Não é provável que ocorram efeitos clinicamente relevantes com a utilização ocasional de ibuprofeno (ver secção 4.5).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

O ibuprofeno é um fármaco que tem uma farmacocinética do tipo linear.

### Absorção

O ibuprofeno, quando administrado por via oral, absorve-se rapidamente em cerca de 80%, no trato gastrointestinal.

O Spidifen EF permite uma rápida e elevada absorção do ibuprofeno, graças à presença do aminoácido L-arginina, que permite a sua solubilização, melhora a biodisponibilidade e acelera o início do efeito terapêutico, alcançando picos de concentração plasmática 20 minutos após a sua administração.

A administração de ibuprofeno, como arginato, por via oral de 400 mg na forma de comprimidos revestidos por película, alcança concentrações plasmáticas máximas ( $C_{máx}$ ), de  $40,1 \pm 5,7$   $\mu\text{g/ml}$  com um  $T_{máx}$  de  $0,59 \pm 0,13$  horas, contra uma  $C_{máx}$  de  $31,5 \pm 7,6$   $\mu\text{g/ml}$  com um  $T_{máx}$  de  $1,5 \pm 0,78$  horas, quando se administra, também por via oral, a mesma dose de ibuprofeno na forma de comprimidos.

Estas diferenças nos níveis e rapidez de absorção, não influem na fase de eliminação do ibuprofeno. A semivida de eliminação não apresenta diferenças significativas após a administração por via oral de doses de 400 mg de ibuprofeno, como arginato, em comprimidos revestidos por película, com uma  $T_{1/2}$  de  $2,19 \pm 0,34$  horas, ou em comprimidos, com um  $T_{1/2}$  de  $2,25 \pm 0,41$  horas.

Os valores para a área sob a curva (AUC) após a administração por via oral do ibuprofeno, como arginato, em doses de 400 mg na forma de comprimidos revestidos por película  $AUC = 101,8 \pm 23,7$   $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$ , ou em comprimidos  $AUC = 108,1 \pm 26,5$   $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$ , não apresentam diferenças significativas, pelo que a biodisponibilidade do ibuprofeno se mantém invariável após a administração de Spidifen EF.

Após administração oral, níveis máximos plasmáticos de ibuprofeno de aproximadamente 16  $\mu\text{g/ml}$  e 40  $\mu\text{g/ml}$  são atingidos 35 minutos após a administração de Spidifen EF 200 mg e 400 mg comprimidos, e aproximadamente 26  $\mu\text{g/ml}$  e 56  $\mu\text{g/ml}$  após Spidifen EF 200 mg e 400 mg grânulos para solução oral, respetivamente.

A administração concomitante com alimentos não influencia a extensão de absorção, mas atrasa a absorção em cerca de 1 hora, o que resulta num  $C_{max}$  menor (aproximadamente 50%).

### Distribuição

Após a absorção, o ibuprofeno conjuga-se às proteínas plasmáticas em cerca de 99% e é maioritariamente distribuído em todo o compartimento plasmático (volume de distribuição de  $0,1-0,2$  l/kg). A sua difusão para os espaços sinoviais é lenta e é eliminado mais lentamente destes espaços do que do plasma.

### Biotransformação

O ibuprofeno é largamente metabolizado no fígado por hidroxilação e carboxilação do grupo isobutilo e os seus metabolitos carecem de atividade farmacológica.

#### Eliminação

O tempo de semivida plasmática é de 1-2 horas. Mais de 90% do ibuprofeno administrado é eliminado na urina sob a forma de metabolitos e conjugados. Menos de 1% é excretado inalterado na urina.

#### Linearidade/não linearidade

O ibuprofeno apresenta cinética não linear na medida em que a AUC total no plasma aumenta menos em proporção com a dose administrada. A não linearidade é atribuída à saturação da ligação às proteínas plasmáticas.

#### Populações especiais

#### Idosos

Não existe evidência de acumulação nos idosos, nem de retenção em compartimentos específicos do organismo. Assim, não é recomendado um ajuste de dose (ver Posologia).

#### Insuficiência renal

A insuficiência renal ligeira a moderada aparenta não causar qualquer alongamento do tempo de semivida plasmática de eliminação. Doentes com doença renal em fase terminal não devem tomar ibuprofeno devido ao aumento expectável do risco de acumulação sistémica (ver Contraindicações).

#### Insuficiência hepática

Existe poucos dados de alterações na farmacocinética plasmática em doentes com doença hepática ligeira. Doentes com doença hepática severa não devem tomar ibuprofeno devido ao aumento expectável do risco de acumulação sistémica (ver Contraindicações).

#### Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Uma absorção de ibuprofeno (sal de L-arginina) mais rápida resulta numa atividade analgésica mais rápida

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos em animais, a toxicidade crónica e subcrónica do ibuprofeno foi observada sob a forma de lesões e úlceras do trato gastrointestinal.

Os estudos de genotoxicidade in vitro e in vivo não mostraram potencial mutagénico do ibuprofeno. Estudos de carcinogenicidade no rato e no ratinho não revelaram qualquer atividade carcinogénica.

O ibuprofeno inibiu a ovulação em coelhos com a hCG estimulada e diminuiu a implantação em diferentes espécies (coelho, ratos e ratinhos). Estudos de toxicidade reprodutiva realizados em ratos e coelhos mostraram que o ibuprofeno atravessa a placenta; no rato, foi observado um aumento da incidência de malformações (ex.: deficiência do septo ventricular) em doses tóxicas maternas. Em alguns estudos observou-se um aumento de distocias e atrasos no parto, relacionados com a ação inibitória da síntese de prostaglandinas dos anti-inflamatórios não esteroides.

Não foram conduzidos estudos em animais juvenis.

No entanto nos ratos lactentes e recém-desmamados e nos coelhos recém-nascidos o ibuprofeno suprimiu a COX2 renal e os prostanóides vasodilatadores, que são importantes reguladores do desenvolvimento e da função renal, o que implica

possíveis efeitos adversos renais graves decorrentes da administração de ibuprofeno durante a vida pós-natal precoce.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Núcleo:

L-arginina,  
Bicarbonato sódio,  
Crospovidona,  
Estearato de magnésio.

Revestimento:

Hipromelose (Methocel 5 cps),  
Sacarose;  
Dióxido de titânio (E171),  
Macrogol 4000.

### 6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos

### 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O Spidifen EF, 400 mg comprimido revestido por película, apresenta-se em embalagens com 12, 18 ou 20 comprimidos revestidos por película, embalados em blisters de polietileno/alumínio/ poliamida.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zambon – Produtos Farmacêuticos, Lda  
Rua Comandante Enrique Maya, 1  
1500-192 Lisboa  
Portugal  
Tel: +351 217 600 952/4



APROVADO EM 11-06-2024 INFARMED
---------------------------------------

Fax: +351 217 600 975  
ZambonPT@zambongroup.com

#### 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 4458683 – 12 comprimidos revestidos por película, 400 mg, blisters de polietileno/alumínio/ poliamida

N.º de registo: 5472089 – 18 comprimidos revestidos por película, 400 mg, blisters de polietileno/alumínio/ poliamida

N.º de registo: 5647177 – 20 comprimidos revestidos por película, 400 mg, blisters de polietileno/alumínio/ poliamida

#### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 12 de Junho de 2003

Data da última renovação: 26 de junho de 2023

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO