



# **SPIDUFEN®**

ibuprofeno arginina 770 mg  
(400 mg de ibuprofeno + 370 mg de arginina)  
comprimidos revestidos

**Profissional da Saúde**





## I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Spidufen®**  
**ibuprofeno arginina**

### APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido 770 mg (equivalente a 400 mg de ibuprofeno e 370 mg de arginina): embalagens com 6, 10, 20 e 90 comprimidos.

### USO ORAL

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

#### Cada comprimido revestido contém:

ibuprofeno arginina.....770 mg\*  
Excipientes..... q.s.p 1 comprimido revestido.

**Excipientes:** bicarbonato de sódio, crospovidona, estearato de magnésio, hipromelose, sacarose, dióxido de titânio e macrogol 4000.

\*equivalente a 400 mg de ibuprofeno e 370 mg de arginina

Conteúdo de sacarose por comprimido revestido: 16,7 mg.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**Spidufen®** é indicado para alívio da dor leve ou moderada: cefaleia, nevralgias, dismenorreia, pós-cirúrgico dental e dores dentárias, musculares e traumáticas, bem como febre e tratamento sintomático da gripe.

### 2. RESULTADO DE EFICÁCIA

O extenso uso do ibuprofeno tem comprovado a sua eficácia analgésica, anti-inflamatória e antipirética associada à boa tolerabilidade tanto em adultos como em crianças. A avaliação global dos trabalhos publicados indica que o ibuprofeno é um medicamento seguro e eficaz no tratamento de dor leve ou moderada, estados inflamatórios e febre em considerável percentagem da população<sup>1</sup>.

**Spidufen®** associa a eficácia e segurança do ibuprofeno a um melhor perfil farmacocinético, consequência de uma absorção mais rápida e de uma biodisponibilidade superior, proporcionadas pela arginina. Desta associação resulta um início de ação analgésica, antipirética e anti-inflamatória mais precoce e intensa<sup>2</sup>.

#### Eficácia analgésica

A eficácia analgésica do ibuprofeno arginina foi pesquisada e demonstrada em diversos estudos clínicos controlados e abertos em vários tipos de dor, tais como na dor pós-operatória dentária, dor aguda e pós-cirúrgica (ortopédica, ginecológica/obstétrica), na cefaleia, na dor osteoarticular, na dismenorreia e na dor de etiologia diversa.

#### Dor pós cirúrgica

O modelo de dor pós-exodôntica, originalmente descrito por Cooper e Beaver, está bem estabelecido como de comprovada sensibilidade para a avaliação de analgésicos. **Spidufen®** foi bem avaliado dentro deste contexto em vários estudos clínicos duplo-cegos, randomizados e comparativos, demonstrando sempre boa atividade terapêutica<sup>3,4,5,6,7,8,9,10</sup>, com índices de eficácia de 83,7% na dose de 400 mg, enquanto com o ibuprofeno sem arginina estes índices atingiram 63% (p<0,05).

O ibuprofeno arginina determinou melhora da dor em um tempo mais rápido, de 16 a 24 minutos, em relação ao ibuprofeno sozinho; a tolerabilidade foi similar para ambos os produtos.

O ibuprofeno arginina foi avaliado comparativamente à dipirona e ao sulfato de morfina intramuscular, em pacientes submetidos à artroplastia<sup>11,12</sup>.

#### Cefaleia / Migrânea

A eficácia de **Spidufen®** no tratamento da cefaleia, foi demonstrada em estudos randomizados, controlados, comparativos e duplo cego em doses que variam de 200 a 600 mg<sup>13,14</sup>. Os resultados sempre mostraram uma redução estatisticamente significativa da intensidade da dor após 1, 2, 4 e 6 horas da administração da medicação<sup>15-17</sup>.

#### Dismenorreia primária

O racional do uso de anti-inflamatórios não-esteroides no tratamento da dismenorreia primária se baseia no próprio mecanismo de ação deste grupo de fármacos. Foi relatado um melhor índice de risco/benefício com o ibuprofeno em uma metanálise com 2987 pacientes tratados com diversos AINES<sup>18</sup>. A eficácia e segurança do ibuprofeno arginina foram avaliadas em um estudo aberto com 1093 pacientes, utilizando uma dose inicial de 600 mg, seguida da mesma dose a cada 6 horas, até um total de 2400 mg/dia<sup>19</sup>. Os resultados mostraram melhora significativa na dor 15 minutos após o início da terapia em comparação com os valores basais (p<0,001). Aos 15 e 30 minutos o percentual de pacientes com redução acentuada da intensidade da dor foi de 82,2% e 97,6% respectivamente, demonstrando que o ibuprofeno arginina é eficaz, rápido e seguro no tratamento da dismenorreia primária.

A melhora significativa da dor foi obtida mais precocemente com ibuprofeno arginina 400 mg do que com qualquer das doses de ibuprofeno racêmico (32 a 36 min)<sup>20-22</sup>.

#### Dor articular

A atividade analgésica do ibuprofeno arginina granulado 400 mg foi comparada com a do ibuprofeno 400 mg comprimidos em 30 pacientes com artralgia, em estudo de dose única, duplo-cego, cruzado, junto com a avaliação farmacocinética<sup>23</sup>. As médias das somas das diferenças dos escores de intensidade da dor (SPID) foram 4,87±0,41 para o ibuprofeno arginina e 3,87±0,28 para os comprimidos de ibuprofeno convencional demonstrando uma melhor atividade analgésica, estatisticamente significativa (p<0,01), já aos 30 minutos após a administração. Em complemento, ficou comprovada uma relação entre a rapidez e a extensão da absorção de ibuprofeno arginina granulado com a precocidade e a intensidade dos efeitos analgésicos obtidos<sup>24,25</sup>.

Resultados semelhantes foram reportados por Girola<sup>24</sup> e por Marini<sup>25</sup> em estudos comparativos com o ibuprofeno convencional ou com placebo. De um modo geral, 400 mg de ibuprofeno arginina exerceram uma ação analgésica significativamente superior tanto em termos de intensidade total como em termos de rapidez de início.



## Dores de diversas etiologias

Estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, comparado com placebo, envolvendo 316 pacientes, comprovou a eficácia analgésica de uma dose única do ibuprofeno arginina 400 mg nas dores de diversas etiologias, mostrou que no grupo do ibuprofeno arginina, o intervalo sem medicação foi o dobro do encontrado no grupo do placebo ( $421 \pm 55$  min e  $217 \pm 23$  min, respectivamente), e que com ibuprofeno arginina utilizou-se menor quantidade de medicação de resgate (35 e 52%, respectivamente)<sup>26</sup>.

## Eficácia antitérmica

A eficácia antitérmica do ibuprofeno foi pesquisada e demonstrada em diversos estudos clínicos principalmente com crianças que apresentavam febre de etiologia variada, tendo sido considerada similar à do acetaminofeno (paracetamol) e à da aspirina. Em estudo comparativo com o acetaminofeno os índices de redução foram de 68,8% e 35,5%, respectivamente<sup>27</sup>.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Farmacodinâmica

O ibuprofeno é um medicamento analgésico e anti-inflamatório com considerável atividade antipirética.

Ibuprofeno é o primeiro derivado ácido fenilpropionico. É inibidor da prostaglandina sintetase com propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatória. A atividade analgésica é do tipo não-narcótica.

Como para outros anti-inflamatórios não esteroides, o mecanismo de ação do ibuprofeno é ligado a inibição reversível da enzima ciclooxigenase (COX), responsável pela conversão do ácido araquidônico em endoperóxidos cíclicos, reduzindo a síntese de tromboxanos (TXA<sub>2</sub>), prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) e prostaglandina (PG).

Os experimentos indicam que o ibuprofeno pode inibir os efeitos de ácido acetilsalicílico (AAS) em doses baixas sobre agregação plaquetária quando os medicamentos são administrados concomitantemente. Em um estudo, após a administração de uma única dose de 400 mg de ibuprofeno, tomado em até 8 horas antes ou após 30 minutos da administração de AAS (81 mg), é verificada uma diminuição do efeito de AAS sobre a formação de tromboxano e sobre a agregação plaquetária. Embora, a exiguidade de dados e a incerteza relativa a outras aplicações em situação clínica não excluem que o uso continuado de ibuprofeno pode reduzir o efeito cardioprotetor de baixas doses de ácido acetilsalicílico, não há efeitos clinicamente relevantes com o uso ocasional de ibuprofeno.

### Farmacocinética

**Absorção:** Ibuprofeno (derivado do ácido fenilpropionico) é um composto racêmico em que o enantiômero S<sup>(+)</sup> possui quase toda a atividade farmacológica.

A presença de um aminoácido básico como a arginina permite a solubilização do ibuprofeno e garante uma rápida absorção do componente ativo após a administração oral.

Experiências com seres humanos demonstraram que **Spidufen**<sup>®</sup> permite, em comparação com as formas farmacêuticas tradicionais de ibuprofeno, uma absorção mais rápida (o pico das concentrações é mais precoce) com uma biodisponibilidade plasmática significativamente mais elevada na primeira hora posterior a administração do fármaco.

De fato, o pico da concentração plasmática é atingido aproximadamente de 15 a 30 minutos e os níveis plasmáticos são evidenciados de 5 a 10 minutos após a administração oral. Esse aspecto se apresenta vantajoso especialmente nas condições clínicas (ex.: dor intensa) nas quais é preferível um efeito analgésico particularmente rápido.

**Distribuição:** O ibuprofeno após a absorção se distribui lentamente no líquido sinovial e é distribuído através do compartimento plasmático. A ligação das proteínas plasmáticas, principalmente com albumina, é de 99%.

**Metabolismo:** A fonte principal do metabolismo é o fígado, onde o ibuprofeno é convertido pela hidroxilação e carboxilação do grupo isobutil em metabólitos inativos.

**Eliminação:** A eliminação de ibuprofeno é prevalentemente renal sob a forma de metabólitos inativos. A meia vida de ibuprofeno é em torno de 1 a 2 horas. A administração de **Spidufen**<sup>®</sup> não evidenciou fenômenos de acúmulo do medicamento ou seus metabólitos e a excreção é praticamente completa após 24 horas.

### Dados pré-clínicos de segurança

Estudos relativos à validação da toxicidade pré-clínica subcrônica e crônica em experimento em animais demonstraram lesões e ulcerações do trato gastrointestinal. Estudos em ratos e camundongos não comprovaram efeitos carcinogênicos do ibuprofeno. Com relação à toxicidade para reprodução e desenvolvimento, ibuprofeno inibe a ovulação em coelhos hCG-estimulados e pioram a implantação em diferentes espécies animais (coelhos, ratos e camundongos). Estudos de toxicidade reprodutiva conduzidas em ratos e coelhos tem demonstrado que o ibuprofeno atravessa a placenta; para doses tóxicas maternas, um aumento da incidência de malformações (por exemplo: defeito septal ventricular) foi observado. Além disso, um aumento de incidência de várias malformações, inclusive cardiovasculares, foi relatado em animais aos quais foram administrados inibidores da síntese das prostaglandinas, durante o período organogenético.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

**Spidufen**<sup>®</sup> não deverá ser utilizado se o paciente apresentar hipersensibilidade ao princípio ativo ibuprofeno arginina ou a qualquer um dos excipientes; reações de hipersensibilidade (ex: broncoespasmo, asma, rinite, angioedema ou urticária) em resposta ao ácido acetilsalicílico (AAS) ou a outros medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais; histórico de sangramento ou perfuração gastrointestinal, relacionado a tratamento anterior com anti-inflamatórios não esteroidais; úlcera/hemorragia péptica ativa ou histórico de recorrência (dois ou mais episódios de ulceração ou sangramento); outro sangramento ativo, como vascular cerebral ou colite ulcerosa; sinais de insuficiência hepática ou renal grave; sinais de insuficiência cardíaca grave não controlada (NYHA Classe IV); diátese hemorrágica.

**Spidufen**<sup>®</sup> não deve ser utilizado durante o terceiro trimestre da gravidez.

**Spidufen**<sup>®</sup> contém sacarose e pacientes com problemas hereditários a intolerância a frutose, má absorção da glicose-galactose ou deficiência de sacarose-isomaltase não devem tomar esse medicamento.

**Este medicamento não deve ser utilizado por menores de 12 anos sem orientação médica ou do cirurgião dentista.**

**Categoria de risco:** C (1° e 2° trimestres de gravidez) e D (3° trimestre de gravidez).

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

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os efeitos indesejados de **Spidufen**<sup>®</sup> podem ser minimizados com o uso de menor dose eficaz e com menor duração de tratamento possível, necessária para controle dos sintomas.





### Efeitos cardiovasculares e cerebrovasculares

Um monitoramento adequado e instruções corretas são necessários em pacientes com história de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca congestiva leve a moderada, pois **Spidufen**® em associação ao tratamento de anti-inflamatórios não esteróides (AINES) apresentou retenção de líquidos, edema e hipertensão.

Estudos clínicos sugerem que o uso de ibuprofeno arginina especialmente em dose elevada (2400 mg/dia) pode estar associado com pequena elevação do risco de eventos tromboembólicos arteriais (ex: infarto do miocárdio ou AVC). Em geral, estudos epidemiológicos não sugerem que doses baixas de ibuprofeno arginina ( $\leq 1200$  mg/dia) esteja associada a um risco maior de eventos tromboembólicos arteriais.

Os 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 e altas doses (2400 mg/dia) devem ser evitadas. Considerações também devem ser feitas antes de se iniciar um tratamento de longa duração em pacientes com fatores de risco para eventos cardiovasculares (ex: hipertensão, hiperlipidemia, *diabetes mellitus*, tabagismo), particularmente se altas doses de ibuprofeno arginina forem requeridas.

Foram relatados casos de Síndrome de *Kounis* em pacientes tratados com **Spidufen**®. Esta síndrome se caracteriza por sintomas cardiovasculares secundários a uma reação alérgica ou de hipersensibilidade associada à constrição das artérias coronárias que pode levar ao infarto do miocárdio.

### Efeitos Gastrointestinais

O uso de **Spidufen**® concomitante com AINES que incluem inibidores seletivos de ciclooxigenase-2 (COX-2) deve ser evitado. Deve-se aconselhar cuidado a pacientes que recebem medicamentos concomitantes que poderiam aumentar o risco de ulceração e sangramento, como corticosteroides orais, anticoagulantes como varfarina, inibidores da recaptção seletiva de serotonina ou agentes antiplaquetários como ácido acetilsalicílico. Quando se notar hemorragia ou ulceração gastrointestinal em pacientes que tomam **Spidufen**®, o tratamento deve ser suspenso. Os AINES devem ser administrados com cautela em pacientes com histórico de doença gastrointestinal (colite ulcerosa e doença de *Crohn*) uma vez que tais condições podem ser exacerbadas. Pacientes com história de toxicidade gastrointestinal, particularmente idosos, devem relatar qualquer sintoma não usual abdominal (especialmente sangramento gastrointestinal), particularmente nos estágios iniciais do tratamento.

### Reações Cutâneas

O uso de **Spidufen**® deve ser interrompido em caso de erupções cutâneas, lesão de mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade. Foram relatadas reações adversas cutâneas graves, incluindo dermatite esfoliativa, eritema multiforme, Síndrome de *Stevens-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica, reação medicamentosa com eosinofilia, sintomas sistêmicos e pustulose exantemática generalizada aguda, que podem ser fatais ou ameaçadoras à vida em associação com o uso de ibuprofeno. Os pacientes parecem estar em maior risco destas reações no início da terapia. A reação se verifica, na maior parte nos casos, no primeiro mês de tratamento. Se aparecerem sinais e sintomas sugestivos dessas reações, **Spidufen**® deve ser retirado imediatamente e um tratamento alternativo deve ser considerado.

### Outros efeitos

Broncoespasmo pode ocorrer em pacientes que tem histórico de asma brônquica ou doença alérgica.

Deve ser adotada cautela em pacientes com desidratação importante.

O risco de tratamento a longo prazo com analgésicos é cefaleia e nefropatia analgésica.

Deve-se ter cuidado com pacientes com lúpus eritematoso sistêmico ou outras doenças do colágeno.

Caso ocorram alterações oculares no decorrer do tratamento com ibuprofeno, deve-se interromper o tratamento e realizar exames oftalmológicos.

AINES podem produzir alteração nos resultados dos testes de função hepática.

É necessário cuidado em pacientes com distúrbios de coagulação e com insuficiência hepática, cardíaca ou renal.

O ibuprofeno pode mascarar sinais objetivos e subjetivos de infecção. Em casos isolados, já foi descrita exacerbação de inflamações infecciosas (ex: desenvolvimento de fascíte necrosante) em conexão temporal com o uso de AINES. Portanto, o tratamento com ibuprofeno em pacientes com infecção deve ser realizado com cuidado.

Há alguma evidência que medicamentos que inibem a síntese da prostaglandina/ciclooxigenase podem causar diminuição da fertilidade feminina por efeito na ovulação. Esse efeito é reversível com a suspensão do tratamento.

**Spidufen**® contém 82,7 mg de sódio, podendo levar a retenção de líquidos. Essas informações devem ser consideradas no caso de pacientes que adotam uma dieta pobre em sódio. Pacientes com raro problema de intolerância hereditária a frutose, má absorção de glicose e galactose ou insuficiência de sacarose-isomaltose não devem ingerir este produto, pois contém sacarose.

O intervalo entre as doses deve ser de 4 horas. Se uma (ou mais) dose(s) for(em) esquecida(s) é aconselhável tomar a menor dose o mais cedo possível.

### Atenção diabéticos: este medicamento contém SACAROSE.

### Uso em Idosos

Em pacientes idosos e pacientes com insuficiência renal, hepática ou cardíaca, as doses devem ser reduzidas.

Pacientes idosos apresentam aumento da frequência de reações adversas aos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) especialmente sangramento gastrointestinal e perfuração que podem ser fatais.

Sangramento gastrointestinal, ulceração e perfuração: sangramento gastrointestinal, ulceração e perfuração, que podem ser fatais, têm sido reportadas com o uso de AINES a qualquer momento durante o tratamento, com ou sem sintomas ou história pregressa de eventos gastrointestinais graves. O risco de sangramento gastrointestinal, ulceração ou perfuração é maior com aumento das doses de AINES, em pacientes com história de úlcera, principalmente se com perfuração ou hemorragia complicada e em idosos. Esses pacientes devem começar o tratamento na menor dose disponível.

A terapia combinada com agentes protetores (misoprostol ou inibidor da bomba de prótons) deve ser considerada para esses pacientes e, também, para pacientes que necessitam de terapia concomitante com baixa dose de ácido acetilsalicílico ou outros medicamentos que aumentam o risco gastrointestinal.

### Uso em adolescentes (de idade maior ou igual a 12 anos a menores de 18 anos).

Há risco de prejudicar a função renal em crianças/adolescentes em desidratação.

### Gravidez e Lactação

O uso de **Spidufen**®, como de qualquer fármaco inibidor da síntese de prostaglandinas pode afetar negativamente a gravidez e o desenvolvimento embrio fetal. A administração de **Spidufen**® deve ser baixa e de curta duração nas mulheres que pretendem engravidar.

A inibição da síntese de prostaglandinas pode afetar adversamente a gravidez e/ou o desenvolvimento embrio fetal. Dados de estudos epidemiológicos levantam a questão de um aumento do risco de aborto e de malformações cardíacas e gastroquise após o uso de inibidores de síntese de prostaglandinas no início da gravidez. O risco absoluto de malformação cardíaca foi aumentado de menos de 1% a 1,5%. Acredita-se que o risco está associado com aumento da dose e duração do tratamento. A administração dos inibidores da síntese de prostaglandinas em animais resultou em um aumento de perdas pré e pós-implantações e letalidades embrio-fetais. Um aumento da evidência de várias malformações, incluindo defeitos cardiovasculares, têm sido reportadas em animais que recebem inibidores da síntese de prostaglandinas durante o período de organogênese.





A partir da 20ª (vigésima) semana de gravidez, o uso de **Spidufen®** pode causar oligohidrâmnios resultantes de disfunção renal fetal. Isto pode ocorrer logo após o início do tratamento e geralmente é reversível após a descontinuação. Além disso, houve relatos de constrição do ducto arterioso após o tratamento no segundo trimestre, a maioria dos quais foi resolvida após a interrupção do tratamento.

Durante o primeiro e segundo trimestre de gravidez, **Spidufen®** não deve ser administrado, a menos que seja claramente necessário. Se **Spidufen®** for usado em mulheres que pretendem engravidar ou durante o primeiro e segundo trimestre de gravidez, a dose e duração do tratamento deve ser a menor possível, de acordo com a prescrição médica. O monitoramento pré-natal de oligohidrâmnios e da constrição do ducto arterioso devem ser considerados após a exposição ao **Spidufen®** por vários dias a partir da 20ª (vigésima) semana gestacional. O uso do **Spidufen®** deve ser descontinuado se oligohidrâmnios ou a constrição do ducto arterioso forem encontrados.

Durante o terceiro trimestre de gravidez, todos os inibidores da síntese da prostaglandina podem expor o feto a toxicidade cardiopulmonar (fechamento / constrição prematura dos ductos arteriosos e hipertensão pulmonar) bem como disfunção renal.

Mãe e bebê, no final da gravidez, podem estar expostos à possível prolongamento do tempo de sangramento, um efeito antiagregador que pode ocorrer mesmo depois de poucas doses bem como inibição das contrações uterinas, resultando em trabalho de parto retardado ou prolongado. Consequentemente **Spidufen®** é contraindicado durante o terceiro trimestre de gravidez.

**Spidufen®** e produtos de sua decomposição/metabólitos são excretados no leite materno, mas em doses terapêuticas **Spidufen®** não apresentou efeitos em recém-nascidos amamentados. Como ainda não se conhecem efeitos danosos ao bebê, em geral não há necessidade de interromper a amamentação em casos de tratamento de curto prazo, na dose recomendada para febre e dor leve a moderada

**Categoria de risco:** C (1º e 2º trimestres de gravidez) e D (3º trimestre de gravidez).

**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.**

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas**

**Spidufen®** pode causar dor de cabeça e vertigens podendo comprometer a capacidade de guiar veículos e o uso de maquinários. Uma única dose ou uso a curto prazo de Ibuprofeno não justifica a adoção de nenhuma precaução especial. Portanto **Spidufen®** tem mínima influência sobre essas atividades.

#### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Anti-hipertensivos: Os AINES podem reduzir a eficácia dos anti-hipertensivos. O uso concomitante com medicamentos diuréticos (como furosemida e tiazídicos), inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), antagonistas da angiotensina II e betabloqueadores, principalmente em pacientes com comprometimento das funções renais, como os desidratados e os idosos com as funções renais comprometidas, pode resultar em deterioração das funções renais, podendo levar a uma possível insuficiência renal aguda, geralmente reversível. Portanto, a combinação deve ser administrada com cautela, e os pacientes devem ser orientados a se manterem hidratados e em alguns casos pode ser necessário o monitoramento das funções renais após o início da terapia concomitante, especialmente em pacientes idosos com comprometimento renal.

O uso concomitante de ibuprofeno com outros AINES, corticosteroides, ácido acetilsalicílico (AAS), inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs), *Ginkgo biloba*, anticoagulantes (como a varfarina) e antiagregantes podem aumentar o risco de ulceração ou hemorragia gastrointestinal. Além disso, o uso concomitante de ibuprofeno com AAS pode inibir competitivamente o efeito de baixas doses de AAS na agregação plaquetária, reduzindo seu efeito cardioprotetor em longo prazo.

O tratamento concomitante com zidovudina e ibuprofeno pode aumentar o risco de hematoses e hematomas em pacientes hemofílicos HIV(+). O uso concomitante de ibuprofeno e tacrolimo pode aumentar o risco de nefrotoxicidade devido à redução da síntese renal de prostaglandinas.

Ibuprofeno eleva o efeito hipoglicêmico de agentes hipoglicemiantes orais e da insulina. Pode ser necessário um ajuste da dose.

O uso concomitante de AINES com ciclosporina pode levar ao aumento do risco de nefrotoxicidade. O uso concomitante de AINES com quinolonas pode resultar no aumento do risco de convulsões. AINES podem reduzir a excreção de aminoglicosídeos.

#### **Interações farmacocinéticas:**

O ibuprofeno pode aumentar os níveis plasmáticos de digoxina, fenitoína, lítio e metotrexato.

Os níveis plasmáticos e a exposição de ibuprofeno podem ser aumentados pelo voriconazol, fluconazol e mifepristone.

#### **Interações com exames laboratoriais**

O uso de **Spidufen®** pode interagir com a realização de exames laboratoriais em:

- Prolongamento no tempo de sangramento até 1 dia após a descontinuação do tratamento;
- Redução na concentração de glicose no soro;
- Redução no *clearance* de creatinina;
- Redução no hematócrito ou hemoglobina;
- Aumento na ureia, concentração de creatinina no soro e potássio sérico;
- Prova de função hepática (pode haver elevação das transaminases).

#### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

O medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

**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.**

**Spidufen®** é apresentado na forma de comprimidos revestidos brancos, oblongos e vincados unilateralmente.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

#### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

**Spidufen®** deve ser administrado somente por via oral.

#### **Posologia**

Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados utilizando a menor dose eficaz durante o menor período necessário para controlar os sintomas.

**Adultos:** Dores leves ou moderadas; estados febris e gripe; dismenorreia (cólica menstrual): 1 comprimido, 3 vezes ao dia.

**Crianças com mais de 12 anos de idade:** A dose diária recomendada é de 20 mg/kg dividida em 3 administrações ao dia.





**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

**Spidufen®** é bem tolerado, mas como qualquer outro medicamento pode apresentar reações adversas.

As reações adversas são primariamente relacionadas ao efeito farmacológico do ibuprofeno na síntese de prostaglandina.

Os eventos adversos mais comumente reportados são do trato gastrointestinal, desde náusea e dispepsia a eventos graves como sangramento ou ativação de úlcera péptica.

Reações adversas cutâneas graves (SCARs) como Síndrome de *Stevens-Johnson* e Necrólise Tóxica Epidérmica são muito raramente observadas.

Edema, hipertensão e insuficiência cardíaca têm sido reportados em associação ao tratamento com AINES.

Estudos clínicos sugerem que o uso de ibuprofeno, particularmente em altas doses (2400 mg/dia), pode estar associado ao pequeno aumento de eventos arteriais tromboembólicos (por exemplo infarto do miocárdio e AVC).

Os eventos adversos descritos e citados abaixo são aqueles mais frequentes à classe dos anti-inflamatórios:

**Reação muito comum ( $\geq 1/10$ ):** Diarreia e dispepsia.

**Reação comum ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ):** Dor abdominal, náusea, flatulência, cefaleia, vertigem, distúrbios da pele e *rash* cutâneo.

**Reação incomum ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ):** úlcera péptica, vômito, hemorragia gastrointestinal, melena, gastrite, confusão, sonolência, prurido, urticária, púrpura, angioedema, reações alérgicas, asma, exacerbação da asma, broncoespasmo e dispneia.

**Reação rara ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ):** perfuração gastrointestinal, constipação, hematemesa, estomatite ulcerativa, colite agravada, doença de *Crohn* agravada, distúrbios de audição, alterações visuais, trombocitopenia, agranulocitose, anemia aplástica, anemia hemolítica, hematúria, distúrbio hepático, alteração da função hepática e anafilaxia.

**Reação muito rara ( $< 1/10.000$ ):** reações adversas cutâneas graves (SCARs) como eritema multiforme, dermatite esfoliativa, Síndrome de *Stevens Johnson*, necrólise tóxica epidérmica bem como nefrite intersticial, necrose papilar e insuficiência renal aguda.

As reações com frequência desconhecidas, uma vez que não há como estimar frequência com base nos dados disponíveis são: anorexia, anemia, choque anafilático, meningite asséptica, papiledema, insuficiência cardíaca, Síndrome de *Kounis*, hipertensão, hipotensão, trombose arterial, irritação na garganta, depressão, reação psicótica, reações fotossensibilidade, edema, lesão hepática, hepatite, icterícia e alterações nos testes de função renal.

A partir de experiência clínica cumulativa, não há diferenças clinicamente significantes na natureza, frequência, gravidade e reversibilidade das reações adversas entre o perfil de segurança de adultos e pacientes pediátricos (na faixa etária aprovada maiores de 12 anos). Se for observada qualquer outra reação não descrita nesta bula, informe seu médico.

### Notificação de Evento Adverso

Para a avaliação contínua da segurança do medicamento é fundamental o conhecimento de seus eventos adversos. Notifique qualquer evento adverso ao SAC Zambon (0800 017 70 11 ou [www.zambon.com.br](http://www.zambon.com.br)).

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

## 10. SUPERDOSE

Não existe um antídoto específico para o ibuprofeno. Após ingestão de dose excessiva podem surgir, os seguintes sintomas: náuseas, dor epigástrica, vômito, diarreia com ou sem sangue, vertigem, espasmos, nistagmo e diplopia, cefaleia e zumbido. Em caso de intoxicação grave pode ocorrer também: distúrbios da função renal, hipotensão, perda da consciência e coma.

O tratamento inicial indicado é a realização de lavagem gástrica e a correção dos eletrólitos. O estômago deve ser esvaziado e é recomendável ao paciente, vomitar. Se o paciente estiver inconsciente, lavagem gástrica e correção de anormalidades eletrolíticas devem ser consideradas.

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

## III- DIZERES LEGAIS

Registro MS - 1.0084.0148

Farmacêutica Responsável: Juliana Paes de Oliveira - CRF-SP 56.769

### Fabricado por:

**ZAMBON S.p.A.**

Via della Chimica, 9 - Vicenza – Itália

### Embalado por:

**ZAMBON S.p.A.**

Via della Chimica, 9 - Vicenza – Itália

### LABORPACK Embalagens Ltda.\*

Rua João Santana Leite, nº 507 – Santana de Parnaíba - São Paulo

### Importado por:

**ZAMBON Laboratórios Farmacêuticos Ltda.**

Est. Municipal, S/N – Quadra Lote, Lote 001C – Anexo Parte 9

Fazenda Santo Antônio – Aparecida de Goiânia – GO - CEP: 74.971-451

### Registrado por:

**ZAMBON Laboratórios Farmacêuticos Ltda.**

Av. das Nações Unidas, 14.401 – Torre Jequitibá – 9º andar

Vila Gertrudes – São Paulo, SP – CEP: 04794-000

CNPJ: 61.100.004/0001-3

\*Somente para o MS 1.0084.0148.042-1

**SIGA CORRETAMENTE O MODO DE USAR, NÃO DESAPARECENDO OS SINTOMAS PROCURE ORIENTAÇÃO MÉDICA**





Zambon LINE

0800-0177011

[www.zambon.com.br](http://www.zambon.com.br)

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 04/03/2024.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ibuprofen. Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (1974-2006).
2. Calanchini A, Gazzaniga A, Ziegler SJ. Farmakologische und therapeutische Eigenschaften einer neuen Ibuprofen-Formulierung. *Therapiewoche Schweiz* 1991; 7(8):554-60.
3. Ferrer-Brechner RT, Ganz P. Combination therapy with ibuprofen and methadone for chronic cancer pain. *Am J Med* 1984; 77(1A):78-83.
4. Laveneziana D. A randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled study to determine the analgesic efficacy of ibuprofen arginine vs. ketorolac i.m. in patients with postoperative pain. ZAMBON Group S.p.A., Relatório de Estudo Interno 7004L6 6D/I01: 19 de julho de 1994.
5. Crosignani PG. A randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled study to determine the analgesic efficacy of ibuprofen arginine vs. ketorolac i.m. in patients with post-caesarean section pain. ZAMBON Group S.p.A., Relatório de Estudo Interno 7004L6 6D/I02: 17 de janeiro de 1994.
6. Crosignani PG. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to determine the time-course of analgesia of ibuprofen arginine in the abortion by suction (Karnann). ZAMBON Group S.p.A., Relatório de Estudo Interno 7004L6 6D/I04: 17 de janeiro de 1994.
7. Desjardins P, Norris L. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to determine the relative analgesic efficacy and pharmacokinetics of PHZ 136 to commercially available ibuprofen in patients with postoperative dental pain. ZAMBON Group S.p.A., Relatório de Estudo Interno IA-US-03: 11 de abril de 1997.
8. Desjardins P et al. Ibuprofen arginate provides effective relief from postoperative dental pain with a more rapid onset of action than ibuprofen. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58(6):387-94.
9. Mansfield M et al. A comparison of ibuprofen arginine with morphine sulphate for pain relief after orthopaedic surgery. *Eur J Anaesthesiol* 1996;13:492-7.
10. Pagnoni B et al. Clinical efficacy of ibuprofen arginine in the management of postoperative pain associated with suction termination of pregnancy. *Clin Drug Invest* 1996; 11(suppl 1):27-32.
11. Glynn C. A randomized, double-blind, double-dummy, parallel group study to assess the analgesic efficacy of ibuprofen arginine (PHZ 136) vs. morphine i.m. in patients with postoperative pain following orthopaedic surgery. ZAMBON Group S.p.A., Relatório de Estudo Interno 7004L6 6DGB01: 25 de julho de 1994.
12. Coriat P. A randomised, double-blind, double-dummy, parallel group study to assess the analgesic efficacy of ibuprofen arginine (PHZ 136) vs. morphine (i.m.) in patients with postoperative pain following orthopaedic surgery. ZAMBON Group S.p.A., Relatório de Estudo Interno 7004L6 6DF01: 20 de janeiro de 1995.
13. Mehlich DR. A randomized, parallel, double-blind, placebo-controlled study to determine the onset of action of PHZ 136 and Motrin® IB in patients with acute muscle-contraction (tension) headache. ZAMBON Group S.p.A., Relatório de Estudo Interno IA-US-09:17 de setembro de 1997.
14. Schwartz B, Smith DA. A randomized, parallel, double-blind, placebo-controlled study to determine the onset of action of PHZ 136 and Motrin® IB in patients with acute muscle-contraction (tension) headache. ZAMBON Group S.p.A., Relatório de Estudo Interno IA-US-17: 17 de setembro de 1997.
15. Sandrini G et al. Pilot clinical trial with a new formulation of ibuprofen (ibuprofen arginine) in the treatment of migraine without aura. *Funct Neurol* 1994; 9(Suppl 2):41-7.
16. Sandrini G et al. A new formulation of ibuprofen (ibuprofen-arginine) in the treatment of migraine. A placebo-controlled clinical trial. *New Advances Headache Res* 1994; 4:153-7.
17. Sandrini G et al. Effectiveness of ibuprofen-arginine in the treatment of acute migraine attacks. *Int J Clin Pharmacol* 1998; 18(3):145-50.
18. Zhang WY, Po ALW. Efficacy of minor analgesics in primary dysmenorrhoea: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:780-9.
19. Castelo-Branco C et al. Efficacy and safety of ibuprofen arginine in the treatment of primary dysmenorrhoea. *Clin Drug Invest* 2004; 24(7):385-93.
20. Mehlich DR. A randomized, cross-over, double-blind, placebo-controlled study to determine the onset of action of PHZ 136 and Motrin® IB in patients with lower abdominal cramp-like menstrual pain due to primary dysmenorrhea. ZAMBON Group S.p.A., Relatório de Estudo Interno IA-US-12: 17 de setembro de 1997.
21. Sundwall D, Stadey J, Barton S. A randomized, cross-over, double-blind, placebo-controlled study to determine the onset of action of PHZ 136 and Motrin® IB in patients with lower abdominal cramp-like menstrual pain due to primary dysmenorrhea. ZAMBON Group S.p.A., Relatório de Estudo Interno IA-US-13: 17 de setembro de 1997.
22. McMahon FG. A randomized, parallel, double-blind, double-dummy, placebo-controlled study to determine the onset of antipyretic activity of PHZ 136 and Motrin® IB in subjects with induced fever. ZAMBON Group S.p.A., Relatório de Estudo Interno IA-US-14:17 de setembro de 1997.
23. Ceppi Monti N et al. Activity and pharmacokinetics of a new oral dosage form of soluble ibuprofen. *Arzneim – Forsch/ Drug Res* 1992; 42(1):556-9.
24. Girola M. Clinical evaluation of the preparation PHZ 136 sachets. ZAMBON Group S.p.A., Relatório de Estudo Interno: 06 de abril de 1987.
25. Marini U. Evaluation of ibuprofen analgesic activity. ZAMBON Group S.p.A., Relatório de Estudo Interno: 14 de junho de 1988.
26. Tiengo M et al. Studio dell'attività analgesica e tollerabilità di ibuprofene arginina 400 mg granulare somministrato in singola dose e digiuno in pazienti con dolore di diversa etiologia. Studio clinico controllato vs. placebo. ZAMBON Group S.p.A., Relatório de Estudo Interno IA-I-04-93: 5 de fevereiro de 1995.
27. Figueras Nadal C et al. Effectiveness and tolerability of ibuprofen-arginine versus paracetamol in children with fever of likely infectious origin. *Acta Paediatr* 2002;91(4):383-90.

BPSSPICOM770V8





## HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE TEXTO DE BULA

DADOS DA SUBMISSÃO ELETRÔNICA			DADOS DA PETIÇÃO/NOTIFICAÇÃO QUE ALTERA BULA				DADOS DAS ALTERAÇÕES DE BULAS		
Data do Expediente	Nº de Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº de Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/03/2022	0884141/22-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 (Inclusão Inicial Comprimidos Revestidos)	-	-	-	-	Inclusão inicial	BPSSPICOM770V1	Comprimidos Revestidos
12/05/2022	2716509/22-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/11/2021	4655648/21-0	Medicamentos e Insumos Farmacêuticos - (Alteração na AFE) de INDÚSTRIA do produto - ENDEREÇO DA SEDE	03/03/2022	III- DIZERES LEGAIS	BPSSPICOM770V2	Comprimidos Revestidos
18/10/2022	4833749/22-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	III- DIZERES LEGAIS Apresentações	BPSSPICOM770V3	Comprimidos Revestidos
09/12/2022	5035749/22-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	III- DIZERES LEGAIS	BPSSPICOM770V4	Comprimidos Revestidos
26/01/2023	0080515/23-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	Apresentações	BPSSPICOM770V5	Comprimidos Revestidos
14/02/2023	0149693/23-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	08/02/2023	0130997/23-8	11011 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento	08/02/2023	III- DIZERES LEGAIS	BPSSPICOM770V6	Comprimidos Revestidos
21/12/2023	1456406/23-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	15/09/2023	0981579/23-0	Medicamentos e Insumos Farmacêuticos - (Alteração na AFE) de INDÚSTRIA do produto - ENDEREÇO DA SEDE	12/12/2023	4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	BPSSPICOM770V7	Comprimidos Revestidos



							III- DIZERES LEGAIS		
04/03/2024	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	BPSSPICOM770V8	Comprimidos Revestidos