Spidufen®

Zambon Laboratórios Farmacêuticos Ltda

Comprimidos Revestidos

Ibuprofeno arginina

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

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
- 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 porcentagem da população [1].
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 [2].

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 [3,4,5,6,7,8,9,10], 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 - 16 a 24 minutos, em relação ao ibuprofeno; 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 [11,12].

Cefaléia / 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 [13,14]. Os resultados sempre mostraram uma redução estatisticamente significante da intensidade da dor após 1, 2, 4 e 6 horas da administração da medicação [15-17].

Dismenorréia 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 [18]. 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 [19]. Os resultados mostraram melhora significante 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 significante da dor foi obtida mais precocemente com ibuprofeno arginina 400 mg do que com qualquer das doses de ibuprofeno racêmico (32 a 36 min) [20-22].

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 [23]. 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 significante ($p<0,01$), 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 [24,25.]
Resultados semelhantes foram reportados por Girola[24] e por Marini[25] em estudos comparativos com o ibuprofeno convencional ou com placebo. De um modo geral, 400 mg de ibuprofeno arginina exerceram uma ação analgésica significantemente 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 ± 55 min e 217 ± 23 min, respectivamente), e que com ibuprofeno arginina utilizou-se menor quantidade de medicação de resgate (35 e 52%, respectivamente)[26].

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[27].

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Farmacodinâmica
O ibuprofeno é um medicamento analgésico e anti-inflamatório com considerável atividade antipirética.
Ibuprofeno é o primeiro derivado ácido fenilpropiônico. 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 cicloxigenase (COX), responsável pela conversão do ácido araquidônico em endoperóxidos cíclicos, reduzindo a síntese de tromboxanos (TXA_2), prostaciclina (PGI_2) 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 fenilpropiônico) é um composto racêmico em que o enantiômero $S^{(+)}$ possui quase toda a atividade farmacológica.
Spidufen®, com 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®** 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 em 15 a 30 minutos e os níveis plasmáticos são evidenciados após 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®** 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 gastrintestinal. 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® não deverá ser utilizado se o paciente:
- Apresentar hipersensibilidade ao princípio ativo "ibuprofeno arginina" ou a qualquer um dos excipientes;
- Apresentar reações de hipersensibilidade (ex: broncoespasmo, asma, rinite, angioedema ou urticária) em resposta ao ácido acetilsalicílico (AAS) ou a outros medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais;
- Apresentar histórico de sangramento ou perfuração gastrintestinal, relacionado a tratamento anterior com anti-inflamatórios não esteroidais;
- Apresentar úlcera/hemorragia péptica ativa ou histórico de recorrência (dois ou mais episódios de ulceração ou sangramento);
- Apresentar outro sangramento ativo, como vascular cerebral ou colite ulcerosa;
- Apresentar sinais de insuficiência hepática ou renal grave;
- Apresentar sinais de insuficiência cardíaca grave não controlada (NYHA Classe IV);
- Apresentar diátese hemorrágica.

Spidufen® não deve ser utilizado durante o terceiro trimestre da gravidez.
Spidufen® contém aspartame e pode ser prejudicial para pacientes com fenilcetonúria.
Spidufen® contém sacarina e pacientes com problemas hereditários a intolerância a frutose, má absorção da glicose-galactose ou deficiência de sacarina-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®** 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 (≤ 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.

Efeitos Gastrintestinais
O uso de **Spidufen®** concomitante com AINES que incluem inibidores seletivos de cicloxigenase-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 recaptação seletiva de serotonina ou agentes antiplaquetários como ácido acetilsalicílico.
Quando se notar hemorragia ou ulceração gastrintestinal em pacientes que tomam **Spidufen®**, o tratamento deve ser suspenso.
Os AINES devem ser administrados com cautela em pacientes com histórico de doença gastrintestinal (colite ulcerosa e doença de *Crohn*) uma vez que tais condições podem ser exacerbadas.
Pacientes com história de toxicidade gastrintestinal, particularmente idosos, devem relatar qualquer sintoma não usual abdominal (especialmente sangramento gastrintestinal), 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.
Graves reações cutâneas, algumas das quais fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de *Stevens-Johnson* e necrólise tóxica epidérmica, foram reportadas muito raramente em associação ao AINEs. Os pacientes parecem estar em maior risco destas reações no início da terapia. A reação é verificada na maior parte nos casos no primeiro mês de tratamento.

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 fasceíte 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/cicloxigenase podem causar diminuição da fertilidade feminina por efeito na ovulação. Esse efeito é reversível com a suspensão do tratamento.
Spidufen® contém 56,96 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 sacarina.
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 gastrintestinal e perfuração que podem ser fatais.
Sangramento gastrintestinal, ulceração e perfuração: sangramento gastrintestinal, 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 gastrintestinais graves. O risco de sangramento gastrintestinal, 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 gastrintestinal.

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 gastrosquise 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);
- 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;
- 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 (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.
Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.
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

Os AINES podem reduzir o efeito da furosemida e de diuréticos tiazídicos, provavelmente pela retenção de sódio associada a inibição da síntese de prostaglandina em níveis renais. Em alguns pacientes com as funções renais comprometidas (por exemplo, pacientes desidratados ou pacientes idosos com as funções renais comprometidas) a coadministração de um inibidor de enzima conversora de angiotensina (ECA) ou de um antagonista da angiotensina II e de agentes que inibem o sistema da ciclo-oxigenase (COX) pode levar à deterioração das funções renais, que compreende uma possível insuficiência renal aguda, geralmente reversível.

Essas interações devem ser levadas em conta em pacientes que tomam **Spidufen®** concomitante com inibidores de enzima conversora de angiotensina (ECA). Portanto, a combinação deve ser administrada com cautela, especialmente em pacientes idosos.

Os pacientes devem ser adequadamente hidratados e deve ser levado em consideração o monitoramento das funções renais após o início da terapia concomitante.

Corticosteroides: aumento do risco de ulceração ou hemorragia gastrintestinal.

Anticoagulantes: os AINES podem aumentar os efeitos dos anticoagulantes, como a varfarina. Agentes antiagregantes e inibidores seletivos da re-captação de serotonina (ISRSs): aumento do risco de hemorragia gastrintestinal.

Ibuprofeno pode diminuir o efeito dos anti-hipertensivos. Consequentemente o uso concomitante de AINES e inibidores de ECA ou agentes betabloqueadores pode estar associado com risco de insuficiência renal aguda. A administração concomitante de ácido acetilsalicílico com Ibuprofeno geralmente não é recomendada pelo aumento do risco potencial de eventos adversos. Dados experimentais sugerem que o Ibuprofeno pode inibir competitivamente o efeito de baixas doses de ácido acetilsalicílico na agregação plaquetária quando eles são administrados concomitantemente. Embora haja incertezas quanto a extrapolação dos dados para situações clínicas, o uso a longo prazo de ibuprofeno pode reduzir o efeito cardioprotetor de baixas doses de ácido acetilsalicílico. Efeitos não clinicamente significantes são considerados com o uso ocasional de ibuprofeno. Ibuprofeno (como outros AINES) deve ser usado com cautela em combinação com o AAS ou outras drogas anti-inflamatórias não esteroides e corticosteroides sistêmicos: esse uso irá aumentar o risco de reações adversas a droga, no trato gastrintestinal.

Foram relatados na literatura casos isolados de níveis plasmáticos elevados de digoxina, fenitoína e lítio como resultado da terapia combinada com ibuprofeno.

Ibuprofeno pode elevar os níveis de metotrexato no plasma.

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 voriconazol ou fluconazol pode resultar no aumento da concentração de ibuprofeno plasmático.

O uso concomitante de AINES com Mifepristone pode diminuir a eficácia do mesmo devido, teoricamente, às propriedades antiprostaglandinas dos AINES. Estudos no efeito de dose única ou doses repetidas de ibuprofeno começando no dia da administração de prostaglandina não encontrou evidências de uma influência adversa na ação do Mifepristone, nem na eficácia clínica geral do protocolo de interrupção da gravidez.

O uso concomitante de AINES com quinolonas pode resultar no aumento do risco de convulsões.

Gingko Biloba pode potenciar o risco de sangramento com AINES.

AINES podem reduzir a excreção de aminoglicosídeos.

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 15ºC e 30ºC).

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 de tempo 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, aberto 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 gastrintestinal, desde náusea e dispepsia a eventos graves como sangramento ou ativação de úlcera péptica.
Reações bolhosas incluindo 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 (≥1/10): Diarreia e dispepsia."
"Reação comum (≥1/100 e <1/10): Dor abdominal, náusea, flatulência, cefaleia, vertigem, distúrbios da pele e *rash* cutâneo."
"Reação incomum (≥1/1.000 e <1/100): úlcera péptica, vômito, hemorragia gastrintestinal, melena, gastrite, confusão, sonolência, prurido, urticária, púrpura, angioedema, reações alérgicas, asma, exacerbação da asma, broncoespasmo e dispneia".
"Reação rara (≥1/10.000 e <1.000): perfuração gastrintestinal, constipação, hematemese, 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), reação bolhosa, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, síndrome de *Stevens Johnson*, necrólise tóxica epidérmica, 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, 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).

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 O. Rodrigues - 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

ou

LABORPACK Embalagens Ltda.*
Rua João Santana Leite, n° 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. Presidente Juscelino Kubitschek, 2041 - Bloco E - 5º Andar
Vila Nova Conceição - São Paulo - SP - CEP: 04543-011
CNPJ: 61.100.004/0001-36

*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

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 14/02/2023.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ibuprofen. Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (1974-2006).
2. Calanchini A, Gazzaniga A, Ziegler SJ. Pharmakologische und therapeutische Eigenschaften einer neuen Ibuprofen-Formulierung. Therapiewoche Scweiz 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 (Karrnann). 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 apin 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. Mehlisch 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 arginina) 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. Mehlisch 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 tolerabilità 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.

BPSSPICOM770V6

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	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	-	-	-	-	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	-	-	-	-	Dizeres Legais	BPSSPICOM770V4	Comprimidos Revestidos
26/01/2023	0080515/23-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –	-	-	-	-	Apresentações	BPSSPICOM770V5	Comprimidos Revestidos

		publicação no Bulário RDC 60/12							
14/02/2023	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	0130997/23-8	11011 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento	08/02/2023	Dizeres Legais	BPSSPICOM770V6	Comprimidos Revestidos