Spidufen®

Zambon Laboratórios Farmacêuticos Ltda

Granulado

Ibuprofeno arginina

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

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Spidufen®
ibuprofeno arginina

APRESENTAÇÕES
Granulado sabor damasco para solução oral 770 mg (equivalente a 400 mg de ibuprofeno e 370 mg de arginina): Embalagens com 6, 10 ou 20 envelopes de 3 g.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO
Granulado para solução oral 770 mg (equivalente a 400 mg de ibuprofeno e 370 mg de arginina)
Cada envelope com 3 g de granulado contém:
ibuprofeno arginina.....770 mg
Excipientes: bicarbonato de sódio, sacarina sódica, aspartame, sacarose e aroma de damasco. .....q.s.p. 3 g

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
A eficácia analgésica do ibuprofeno arginina foi pesquisada e demonstrada em diversos estudos clínicos controlados e abertos e em vários tipos de dor.
O ibuprofeno arginina foi avaliado comparativamente a dipirona intramuscular demonstrando eficácia analgésica semelhante na dor pós-operatória de artroplastia de quadril (De Miguel Rivero C. e cols., 1997). Também foi comparado ao sulfato de morfina intramuscular, demonstrando que a analgesia promovida pelo ibuprofeno arginina é clinicamente indistinguível da morfina na dose de 5 a 10 mg intramuscular, em pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas. (Mansfield M. e cols., 1996).
A eficácia de **Spidufen®** no tratamento da cefaleia foi demonstrada em estudo randomizado, controlado e duplo-cego na dose de 400 mg. Os resultados mostraram uma redução estatisticamente significante da intensidade da dor após 1, 2, 4 e 6 horas da administração da medicação. (Sandrini G. e cols., 1998).
Em outro estudo, setenta pacientes submetidos a remoção de terceiros molares retidos foram distribuídos aleatoriamente para receber quatro horas após a cirurgia, uma única dose oral de 400 mg de ibuprofeno arginina ou 550 mg de naproxeno. Houve uma redução estatisticamente significativa nos níveis de dor de forma mais rápida com o ibuprofeno arginina. A diferença da intensidade da dor durante 60 minutos mostrou-se significativamente maior com o ibuprofeno arginina do que com o naproxeno. Uma supressão completa da dor em 60 minutos após a medicação foi obtida em 12/28 pacientes (42,9%) do ibuprofeno arginina e de 5/32 pacientes (15,6%) no grupo tratado com o naproxeno, respectivamente ($p = 0,04$). A avaliação global dos medicamentos pelos pacientes mostrou ibuprofeno mais eficaz do que o naproxeno. (Polati e cols., 1998).
Em um estudo duplo cego realizado com 500 pacientes com dor dental pós-operatória, comparou ibuprofeno arginina com ibuprofeno convencional. Os resultados demonstraram que o ibuprofeno arginina proporcionou uma analgesia eficaz e segura e foi superior ao ibuprofeno convencional, tanto no alívio da dor obtida como também no tempo para o início do alívio da dor. Os pacientes tratados com ibuprofeno arginina classificaram a sua eficácia global mais elevada e mais rápida do que os pacientes tratados com ibuprofeno convencional. Os eventos adversos foram semelhantes nos dois grupos. (Mehlisch e cols., 2002).

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 varias 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
Informação aplicada para pacientes adultos e pediátricos
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 esteroides (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 Graves
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. Postulose exantematose aguda generalizada tem sido reportada em relação a produtos que contenham ibuprofeno.

Mascaramento de sintomas de infecções subjacentes
O uso de **Spidufen®** pode mascarar os sintomas de infecção, o que pode levar ao retardo do início do tratamento apropriado e, assim, piorar o resultado da infecção. Isso foi observado na pneumonia adquirida na comunidade bacteriana e complicações bacterianas da varicela. Quando **Spidufen®** é administrado para a febre ou o alívio da dor em relação à infecção, é aconselhável monitorar a infecção. Em ambientes não hospitalares, o paciente deve consultar um médico se os sintomas persistirem ou piorarem.

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 em pacientes que adotam dieta pobre em sódio. 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 (açúcar).

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.
Portanto, 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 após doses muito baixas;
- 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, vertigens e tonturas 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 co-administração de um inibidor de enzima conversora de angiotensina (ECA) ou de um antagonista da angiotensina II e de agentes que inibem o sistema da ciclooxigenase (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 beta-bloqueadores 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: o uso concomitante com AINEs pode resultar em um aumento na exposição ao AINE.
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 (ou conforme necessário) 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 uréia, concentração de creatinina no soro e potássio sérico;
- Prova de função hepática (pode haver elevação das transaminases).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Spidufen® granulado sabor damasco é válido por 36 meses.
O medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15º C e 30º C). Protegido da umidade.
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® granulado para solução oral é um pó branco com sabor levemente adocicado de damasco.
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
- Adultos: Dores leves ou moderadas; estados febris e gripe; dismenorreia: 1 envelope 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.

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 dos 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, tontura, 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, teste de função hepática anormal 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, reação de pele agravada, reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos, postulose exantematosa aguda generalizada, 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

Casos de overdose têm sido reportados em pacientes adultos e pediátricos
Não existe um antídoto específico para o ibuprofeno. Após ingestão de dose excessiva podem surgir, os seguintes sintomas: náuseas, dor epigástrica, vômito (sangue), 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 (não está claro se o distúrbio da função renal é provocado pela intoxicação ou pela hipotensão). Em intoxicação grava, pode ocorrer acidose metabólica.
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.
Informe-se também com o SAC Zambon (0800 017 7011 ou www.zambon.com.br**) em casos de dúvidas**

III- DIZERES LEGAIS

Registro MS - 1.0084.0148
Farmacêutica Responsável: Juliana Paes de O. Rodrigues - CRF-SP 56.769

Fabricado por:
ZAMBON SWITZERLAND LTD.
Via Indústria, 13 – 6814
Cadempino – Suíça

Embalado por:
ZAMBON SWITZERLAND LTD.
Via Industria, 13 – 6814
Cadempino - Suiça

SERPAC COMÉRCIO E INDÚSTRIA LTDA*
Av. Berna, 207, Vila Friburgo
São Paulo/SP - CEP: 04774020

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
®Marca Registrada

*Somente para o MS 1.0084.0148.017-9.

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 09/12/2022.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

De Miguel Rivero C. et al. Comparative efficacy of oral ibuprofen-arginine, intramuscular magnesic dipyrone and placebo in patients with postoperative pain following total hip replacement. Clinical Drug Investigation 1997 14:4 (276-285)

Mansfield M et al. A comparison of ibuprofen arginine with morphine sulphate for pain relief after orthopaedic surgery. Eur J Anaesthesiol. 1996; 13(5):492-497

Mehlisch DR. et al. A controlled comparative study of ibuprofen arginate versus conventional ibuprofen in the treatment of postoperative dental pain. J Clin Pharmacol 2002; 42: 904-911

Polati E. et al. Management of postoperative pain in stomatology with ibuprofen L-arginine and naproxen. Minerva Stomatol. 1998; Jun;47(6):287-92.

Sandrini G et al. Effectiveness of Ibuprofen-arginine in the treatment of acute migraine attacks. Int. J. Clin. Pharm. Res. 1998; 18(3) 145-150

BPSSPIGRA770V10

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA 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**
20/05/2014	0389829/14-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Não aplicável	VPS1	Granulado. Todas as apresentações
26/05/2014	0412415/14-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Inclusão da Folha de Rosto, item exigido no Guia de Submissão Eletrônica.	VPS1	Granulado. Todas as apresentações
17/06/2015	0535674/14-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	III – DIZERES LEGAIS	VPS2	Granulado. Todas as apresentações
05/08/2015	0692479/15-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Atualização de Informações de Segurança	VPS3	Granulado. Todas as apresentações
02/10/2015	0879931/15-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	4. CONTRAINDICAÇÃO	VPS4	Granulado. Todas as apresentações
10/11/2015	0977932/15-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS4	Granulado. Todas as apresentações
30/09/2016	2341738/16-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	III – DIZERES LEGAIS	VPS5	Granulado. Todas as apresentações
20/06/2017	1237457/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	APRESENTAÇÕES III – DIZERES LEGAIS	VPS6	1155 MG GRAN CT 2 ENV AL PE X 3 G (SBR DAMASCO)
20/12/2017	2305175/17-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	III – DIZERES LEGAIS	VPS7	1155 MG GRAN CT 2 ENV AL PE X 3 G (SBR DAMASCO)
20/09/2018	0915956/18-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/05/2018	0431425/18- 5	Medicamentos e Insumos Farmacêuticos - (Alteração na AFE) de INDÚSTRIA do produto - ENDEREÇO DA SEDE	20/08/2018	III – DIZERES LEGAIS	VPS8	Granulado. Todas as apresentações
24/09/2018	0925094/18-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/09/2018	0920105/18-0	Inclusão de local de embalagem secundária	21/09/2018	III – DIZERES LEGAIS	VPS9	1155 MG GRAN CT 2 ENV AL PE X 3 G (SBR DAMASCO)

15/04/2019	0338096/19-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/09/2016	2273465/16-1	Separação da bulas de 770 e 1155 mg, devido à isenção de prescrição da concentração de 770 mg (11190 - GGMED - Solicitação de enquadramento de medicamento como isento de prescrição 770 mg)	21/03/2019	APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO 1.INDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR III – DIZERES LEGAIS	BPSSPIGRA 770V1	Granulado. Todas as apresentações de 770 mg
23/08/2019	2041674/19-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/04/2019	0382085/19-8	11186- MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de alteração de Categoria de venda	21/08/2019	III – DIZERES LEGAIS	BPSSPIGRA 770V2	Granulado. Todas as apresentações de 770 mg
18/09/2019	2201622/19-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/09/2019	2199653/19-9	Descontinuação da apresentação de 770 mg menta-anis 10528 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de descontinuaçã o temporária de fabricação ou importação	18/09/2019	APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO III – DIZERES LEGAIS	BPSSPIGRA 770V3	770 MG GRAN CT 10 ENV AL PE X 3 G (SBR MENTA ANIS)
07/02/2020	0390054/20-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	BPSSPIGRA 770V4	Granulado. Todas as apresentações
28/08/2020	2904446/20-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	BPSSPIGRA 770V5	Granulado. Todas as apresentações

27/10/2020	3744979/20-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	BPSSPIGRA 770V6	Granulado. Todas as apresentações.
21/06/2021	2401142/21-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/06/2021	2357733/21-9	11011 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento	18/06/2021	III – DIZERES LEGAIS	BPSSPIGRA 770V7	Granulado. 770 MG GRAN CT 10 ENV AL PE X 3 G (SBR DAMASCO)
12/05/2022	2716509/22-1	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	BPSPIGRA770V 8	Granulado. Todas as apresentações.
18/10/2022	4833749/22-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	III- DIZERES LEGAIS	BPSPIGRA770V 9	Granulado. Todas as apresentações.
09/12/2022	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-		BPSPIGRA770V 10	Granulado. Todas as apresentações.