

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Spidifen EF 400 mg granulado para solução oral

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada saqueta de SPIDIFEN EF contém 738 mg de Ibuprofeno, arginato, equivalentes a 400 mg de Ibuprofeno, como substância ativa.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Sódio (sob a forma de bicarbonato de sódio e de sacarina sódica) – 57 mg por saqueta

Sacarose – 1770 mg por saqueta

Aspartamo (E951) – 60 mg por saqueta

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Granulado para solução oral.

Saquetas de dose única de granulado branco com sabor característico a alperce.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

O Spidifen EF está indicado para adultos e crianças com mais de 12 anos no tratamento sintomático das seguintes situações:

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

#### 4.2 Posologia e modo de administração

##### Posologia

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

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

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

400 mg administrados como uma dose única ou até 3 vezes por dia com um intervalo de 4 a 8 horas.

A dose diária máxima não deverá ultrapassar 1200 mg.

A duração máxima do tratamento sem prescrição médica é de 7 dias para dores e 3 dias para febre.

Crianças com idade inferior a 12 anos ( $< 40$  kg)

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

Idosos:

Em doentes idosos deverá reduzir-se a dose inicial.

Insuficientes renais:

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

Insuficientes hepáticos:

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

Insuficientes cardíacos:

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

Modo de administração:

Spidifen EF é administrado por via oral.

O conteúdo da saqueta deve ser dissolvido num copo com 50-100 ml de água e tomado de imediato, preferencialmente após as refeições para melhorar a tolerabilidade do medicamento e reduzir a probabilidade de problemas gastrointestinais.

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

Se uma ou mais doses forem esquecidas, é aconselhável tomar a dose mínima recomendável, assim que possível. O intervalo entre as doses depende da evolução dos sintomas, mas nunca será inferior a 4 horas.

#### 4.3 Contraindicações

O ibuprofeno não deve ser administrado nos seguintes casos:

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou outros AINEs;
- História de reações de hipersensibilidade (p. ex. broncoespasmo, asma, rinite, angioedema ou urticária) como resposta à administração de ácido acetilsalicílico ou outros AINEs;
- História de hemorragia gastrointestinal ou perfuração, relacionada com terapêutica anterior com AINEs.
- Úlcera péptica/hemorragia ativa ou história de úlcera péptica/hemorragia recorrente (dois ou mais episódios distintos de ulceração ou hemorragia comprovada);
- Colite ulcerosa, doença de Crohn, úlcera péptica ou hemorragia gastrointestinal recorrente (definida como dois ou mais episódios distintos de ulceração ou hemorragia comprovadas).
- Insuficiência cardíaca grave (classe IV da Associação de Cardiologia de Nova Iorque)
- Insuficiência hepática grave;
- Insuficiência renal grave;
- Pacientes com diátese hemorrágica ou outros transtornos da coagulação, hemorragia cerebrovascular;
- Distúrbio congénito do metabolismo da porfirina (por ex. porfíria intermitente aguda);
- Alcoolismo crónico (14-20 bebidas/semana ou mais);
- Doentes com problemas na produção de células sanguíneas de causa desconhecida
- Gravidez e/ou amamentação (ver secção 4.6).

Este medicamento contém aspartamo sendo contraindicado em doentes que sofram de fenilcetonúria.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

Não ingerir bebidas alcoólicas durante o tratamento.

Este medicamento não deve ser usado para medicação da dor por mais de 7 dias exceto se prescrito pelo médico, pois uma dor intensa e prolongada pode indicar uma doença que requer avaliação e tratamento médico.

O ibuprofeno não deve ser utilizado no tratamento da febre alta (superior a 39.5 °C), febre superior a 3 dias ou febre recorrente, exceto se prescrito pelo médico, pois estas

situações podem ser indicativas de doença grave requerendo avaliação e tratamento médico.

Efeitos gastrointestinais:

A administração concomitante de Spidifen EF com outros AINEs, incluindo inibidores seletivos da cicloxigenase-2, deve ser evitada.

Idosos: Os doentes idosos apresentam uma maior frequência de reações adversas com AINEs, especialmente hemorragias gastrointestinais e perfurações que podem ser fatais (ver secção 4.2).

Hemorragia, ulceração e perfuração gastrointestinal: Têm sido notificados com todos os AINEs casos de hemorragia, ulceração e perfuração gastrointestinal potencialmente fatais, em várias fases do tratamento, associados ou não a sintomas de alerta ou história de eventos gastrointestinais graves.

O risco de hemorragia, ulceração ou perfuração GI é maior com doses mais elevadas de AINEs, em doentes com história de úlcera péptica, especialmente se associada a hemorragia ou perfuração (ver secção 4.3) e em doentes idosos. Nestas situações os doentes devem ser instruídos no sentido de informar o seu médico assistente sobre a ocorrência de sintomas abdominais e de hemorragia digestiva, sobretudo nas fases iniciais do tratamento.

Nestes doentes o tratamento deve ser iniciado com a menor dose eficaz. A coadministração de agentes protetores (ex.: misoprostol ou inibidores da bomba de protões) deverá ser considerada nestes doentes, assim como naqueles que necessitem de tomar simultaneamente ácido acetilsalicílico em doses baixas, ou outros medicamentos suscetíveis de aumentar o risco de úlcera ou hemorragia, tais como corticosteroides, anticoagulantes (como a varfarina), inibidores seletivos da recaptção da serotonina ou antiagregantes plaquetários tais como o ácido acetilsalicílico (ver secção 4.5).

Os doentes com história de toxicidade gastrointestinal, particularmente se idosos, devem reportar ao seu médico qualquer sintoma abdominal (especialmente se se trata de hemorragia gastrointestinal), particularmente nas fases iniciais do tratamento.

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

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

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

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

Efeitos cardiovasculares e cerebrovasculares:

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

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

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

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

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

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

Mascaramento dos sintomas de infeções subjacentes

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

Reações cutâneas graves:

Têm sido muito raramente notificadas reações cutâneas graves, algumas das quais fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, associadas à administração de AINEs, (ver secção 4.8).

Aparentemente o risco de ocorrência destas reações é maior no início do tratamento, sendo que na maioria dos casos estas reações se manifestam durante o primeiro mês de tratamento. Foram notificados casos de Pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA) associados a medicamentos que contêm ibuprofeno. Deve interromper-se o Spidifen EF aos primeiros sinais de erupção cutânea, lesões mucosas, ou outras manifestações de hipersensibilidade.

Outros efeitos:

Deve ser administrado com precaução a doentes com alterações da coagulação e insuficientes hepáticos, cardíacos ou renais.

Deve ser tomada precaução quando se inicia o tratamento com ibuprofeno em doentes em estado de desidratação considerável (causada por vômitos, diarreia ou ingestão insuficiente de líquidos).

Os riscos a longo-termo do uso habitual de analgésicos são dor de cabeça e nefropatia analgésica.

Podem ser precipitados broncospasmos em doentes que sofrem de ou com história prévia de asma brônquica ou doenças alérgicas (ver secção 4.3).

É necessária precaução em doentes com lúpus eritematoso sistémico ou outras colagenoses.

Existe alguma evidência de que os medicamentos que inibem a síntese da ciclo-oxigenase/prostaglandinas podem causar alterações da fertilidade feminina por efeito sobre a ovulação. Este efeito é reversível com a descontinuação do tratamento. A administração de AINEs não é recomendada em mulheres que planeiam engravidar. Em mulheres que tenham dificuldade em engravidar ou nas quais a possibilidade de infertilidade está a ser averiguada deverá ser considerada a interrupção de Spidifen EF.

O ibuprofeno pode mascarar os sinais objetivos e subjetivos das infeções. Encontram-se descritos casos isolados de exacerbação de inflamações infecciosas (p. ex. desenvolvimento de fascíte necrotizante) temporalmente relacionados com o uso de AINEs. A terapia com ibuprofeno em doentes com uma infeção deve, por isso, ser realizada com cuidado.

Doentes que experimentem distúrbios visuais durante o tratamento com ibuprofeno devem descontinuar o tratamento e efetuar um exame oftalmológico.

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

Tal como sucede com outros AINEs, o ibuprofeno pode inibir de forma reversível a agregação e a função plaquetária, e prolongar o tempo de hemorragia. Recomenda-se precaução quando se administre ibuprofeno concomitantemente com anticoagulantes orais.

População pediátrica (12-18 anos)

Existe o risco de insuficiência renal em crianças/adolescentes desidratados.

Este medicamento contém 57 mg de sódio por saqueta, equivalente a 2.85% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

O aspartamo é hidrolisado no trato gastrointestinal quando ingerido por via oral. Um dos principais produtos da hidrólise é a fenilalanina.

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

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

Em geral, os AINEs devem empregar-se com precaução quando se administram com outros fármacos que podem aumentar o risco de úlcera gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal ou disfunção renal. O uso concomitante com corticosteroides pode potenciar o efeito ulcerogénico (ver secção 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

Digoxina, fenitoína e lítio: têm sido descritos na literatura casos de aumento dos níveis plasmáticos de digoxina, fenitoína e lítio devido ao ibuprofeno.

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

Metotrexato: o ibuprofeno pode aumentar os níveis plasmáticos de metotrexato.

Zidovudina: o tratamento concomitante de zidovudina e ibuprofeno pode aumentar o risco de hemartroses e hematoma em doentes HIV(+) hemofílicos.

Tacrolimus: o tratamento concomitante de ibuprofeno e tacrolimus pode aumentar o risco de nefrotoxicidade, devido à redução da síntese de prostaglandinas renais.

Ciclosporina: o uso concomitante de AINEs pode resultar num risco aumentado do efeito nefrotóxico da ciclosporina.

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

Mifepristona: O uso concomitante de AINEs pode resultar no aumento da exposição ao AINE.

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

Quinolonas: O uso concomitante de AINEs pode resultar no aumento do risco de convulsões.

Extratos de plantas: Ginkgo biloba pode potencializar o risco de hemorragia com AINEs.

Aminoglicosídeos: Os AINEs podem diminuir a eliminação dos aminoglicosídeos.

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

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

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

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

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

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

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

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

concomitantemente, particularmente quando doses altas de ibuprofeno são administradas com voriconazol ou com fluconazol.

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

Interações com os resultados de exames complementares de diagnóstico:

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

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

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

Os estudos com animais demonstraram um aumento da perda pré e pós-implantação e mortalidade embrio-fetal. Além disso, um aumento de incidência de várias malformações, incluindo defeitos cardiovasculares, tem sido reportado em animais que receberam inibidores da síntese de prostaglandinas durante a organogénese (ver secção 5.3).

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

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

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

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

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

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

#### Amamentação

A administração deve ser feita apenas mediante indicação médica.

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

#### Fertilidade

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

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

Têm sido notificados casos de tonturas e dores de cabeça que afetam a capacidade do doente conduzir ou utilizar máquinas. Se se administra uma dose única de ibuprofeno, ou durante um período curto, não é necessário adotar precauções especiais.

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

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

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

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

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

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

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

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

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

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

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático				Trombocitopenia, agranulocitose, anemia aplástica		Anemia
Doenças do sistema imunitário			Reação alérgica	Reação anafilática		Choque anafilático
Doenças do sistema nervoso		Cefaleias, tonturas				Meningite asséptica
Afeções oculares				Perturbações visuais		Papiloedema
Afeções do ouvido e do labirinto				Perturbações da audição		
Cardiopatias						Insuficiência cardíaca
Vasculopatias						Trombose arterial, hipertensão, hipotensão

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Asma, agravamento da asma, broncoespasmo, dispneia			Irritação da garganta
Doenças gastrointestinais	Dispepsia, diarreia	Dor abdominal, náuseas, flatulência	Úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal, vômitos, melena, gastrite	Perfuração gastrointestinal, obstipação, hematemes, estomatite ulcerativa, colite agravada, doença de Crohn agravada		Anorexia
Afeções hepatobiliares				Alterações hepáticas.		Lesão hepática, hepatite, icterícia hepatocelular
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Alterações da pele, erupção cutânea	Angioedema, púrpura, prurido, urticária		Dermatite bolhosa, eritema multiforme, dermatite exfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólise epidérmica tóxica	Reações de fotossensibilidade, agravamento de reações da pele; Reação ao Fármaco com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos (síndrome de DRESS). Pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA)

Doenças renais e urinárias				Hematúria	Insuficiência renal aguda, nefrite intersticial, necrose papilar,	
Perturbações gerais e alterações no local de administração						Edema
Exames complementares de diagnóstico				Alteração dos testes de função hepática		Alteração dos testes de função renal

#### População pediátrica

A partir da experiência clínica acumulada, não existem diferenças clínicas relevantes na natureza, frequência, gravidade e reversibilidade das reações adversas entre o perfil de segurança dos adultos e da população pediátrica aprovada ( $\geq 12$  anos).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

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

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

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

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

### Sintomas

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

### Gestão

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

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

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

### Mecanismo de ação

O ibuprofeno é o primeiro derivado do ácido fenilpropiónico.

Contém uma atividade analgésica não-narcótica.

O mecanismo de ação do ibuprofeno (formação in situ do sal de L-arginina) está relacionado com a inibição reversível da enzima COX, responsável pela conversão do ácido araquidónico em endoperóxidos cíclicos, que leva à redução da síntese de tromboxano (TXA<sub>2</sub>), prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) e prostaglandinas (PG).

### Efeitos farmacodinâmicos

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

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

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

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

### Absorção

O ibuprofeno apresenta uma ótima absorção por via oral. Após administração oral, níveis máximos plasmáticos de ibuprofeno de aproximadamente 16 µg/ml são atingidos 35 minutos após a administração de Spidifen EF 400 mg comprimidos, e aproximadamente 26 µg/ml após Spidifen EF 400 mg granulado para solução oral. A administração concomitante com alimentos não influencia a extensão de absorção, mas atrasa a absorção em cerca de 1 hora, o que resulta num  $C_{máx}$  menor (aproximadamente 50%).

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

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

A administração de 400 mg de Spidifen EF, por via oral, na forma de granulado para solução oral, alcança concentrações plasmáticas máximas ( $C_{máx}$ ), de  $56,4 \pm 13,5$  µg/ml com um  $T_{máx}$  de  $24,4 \pm 15,9$  minutos, contra uma  $C_{máx}$  de  $43,1 \pm 8,5$  µg/ml com um  $T_{máx}$  de  $63,8 \pm 29,7$  minutos, quando se administra, também por via oral, a mesma dose de ibuprofeno sem a presença de arginina.

Estas diferenças nos níveis e rapidez de absorção, não influem na fase de eliminação do ibuprofeno. A semivida de eliminação não apresenta diferenças significativas após a administração por via oral de Spidifen EF 400 mg, em granulado para solução oral, com uma  $T_{1/2}$  de  $110,9 \pm 22$  minutos, ou de ibuprofeno sem a presença de arginina, com um  $T_{1/2}$  de  $106 \pm 40$  minutos.

Os valores para a área sob a curva (AUC) após a administração por via oral do Spidifen EF 400 mg, na forma de granulado para solução oral ( $AUC=7166 \pm 1272$  µg/ml.min) ou de 400 mg de ibuprofeno sem a presença de arginina ( $AUC=7086 \pm 1782$  µg/ml.min), não apresentam diferenças significativas, pelo que a biodisponibilidade do ibuprofeno se mantém invariável.

### Distribuição

Após a absorção, o ibuprofeno conjuga-se às proteínas plasmáticas em cerca de 99% e é maioritariamente distribuído em todo o compartimento plasmático (volume de

distribuição de 0,1-0,2 l/kg). A sua difusão para os espaços sinoviais é lenta e é eliminado mais lentamente destes espaços do que do plasma.

#### Biotransformação

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

#### Eliminação

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

#### Linearidade/não linearidade

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

#### Populações especiais

##### Idosos

Não existe evidência de acumulação nos idosos, nem de retenção em compartimentos específicos do organismo. Assim, não é recomendado um ajuste de dose (ver secção 4.2).

##### Insuficiência renal

A insuficiência renal ligeira a moderada aparenta não causar qualquer alongamento do tempo de semivida plasmática de eliminação. Doentes com doença renal em fase terminal não devem tomar ibuprofeno devido ao aumento expectável do risco de acumulação sistémica (ver secção 4.3).

##### Insuficiência hepática

Existe poucos dados de alterações na farmacocinética plasmática em doentes com doença hepática ligeira. Doentes com doença hepática severa não devem tomar ibuprofeno devido ao aumento expectável do risco de acumulação sistémica (ver secção 4.3).

##### População pediátrica

Farmacocinética de ibuprofeno em crianças até aos 12 anos em diante é semelhante à dos adultos.

##### Relação farmacocinética/farmacodinâmica

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

#### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para os seres humanos, apenas lesões e ulcerações no trato gastrointestinal segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança e toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico.

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

Não foram conduzidos estudos em animais juvenis.

No entanto, nos ratos lactentes e recém-desmamados e nos coelhos recém-nascidos, o ibuprofeno suprimiu a COX2 renal e os prostanóides vasodilatadores, que são importantes reguladores do desenvolvimento e da função renal, o que implica possíveis efeitos adversos renais graves decorrentes da administração de ibuprofeno durante a vida pós-natal precoce.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

L-arginina;  
Bicarbonato de sódio;  
Sacarina sódica  
Aspartamo (E951);  
Sacarose;  
Aroma de alperce.

### 6.2 Incompatibilidades

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

### 6.3 Prazo de validade

3 anos

### 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O Spidifen EF, 400 mg granulado para solução oral, apresenta-se em caixas de cartão contendo 14, 20 ou 30 saquetas de papel/alumínio/polietileno.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zambon – Produtos Farmacêuticos, Lda  
Rua Comandante Enrique Maya, 1  
1500-192 Lisboa  
Portugal  
Tel: +351 217 600 952/4  
Fax: +351 217 600 975  
ZambonPT@zambongroup.com

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

N.º de registo: 4617981 – 14 saquetas de granulado para solução oral, 400 mg, saquetas de papel/alumínio/polietileno

N.º de registo: 5912787 – 20 saquetas de granulado para solução oral, 400 mg, saquetas de papel/alumínio/polietileno

N.º de registo: 4618088 – 30 saquetas de granulado para solução oral, 400 mg, saquetas de papel/alumínio/polietileno

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

Data da primeira autorização: 30 de abril de 1997

Data da última renovação: 30 de abril de 2002

### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO