

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Brufen 200 mg comprimidos revestidos por película

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de ibuprofeno, como substância ativa.

Excipiente com efeito conhecido:

Lactose– 13,33 mg (sob a forma mono-hidratada)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido branco e oval.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Brufen é utilizado para o tratamento sintomático de curta duração de:

Dores ligeiras a moderadas tais como cefaleias incluindo cefaleias associadas a enxaquecas, dores de dentes, dores musculares, contusões e dores pós-traumáticas, dor associada a estados gripais. Está ainda indicado nas dores menstruais (dismenorreia primária) e no tratamento da febre inferior a 3 dias.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Deve ser utilizada a menor dose eficaz durante o menor período de tempo necessário para aliviar os sintomas (ver secção 4.4)

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

Para uso oral e de curta duração apenas.

A dose de ibuprofeno depende da idade e do peso corporal do doente. Nos adultos e adolescentes, a dose única máxima diária de 400 mg de ibuprofeno não deve ser ultrapassada.

Mais de 400 mg de uma única vez não proporcionam um melhor efeito analgésico.

Deve ser deixado, pelo menos, um intervalo de 4 horas entre as tomas.

A dose total não deve exceder 1200 mg de ibuprofeno num período de 24 horas.

Os doentes adultos e adolescentes devem consultar um médico se os sintomas persistirem ou se agravarem, ou se o Brufen for necessário durante mais de 3 dias em caso de febre e 5 dias em caso de dor.

A dose inicial é de 200 mg ou 400 mg de ibuprofeno. Se necessário, podem ser tomadas doses adicionais de 1 ou 2 comprimidos equivalentes (de 200 mg a 400 mg de ibuprofeno), até 3 vezes por dia com um intervalo de 4 a 6 horas.

Se, nos adolescentes, este medicamento for necessário por mais de 3 dias, ou se os sintomas piorarem, deve consultar-se um médico.

Peso corporal	Dose única em número de comprimidos	Frequência	Dose máxima diária
≥ 40 kg (Adolescentes, adultos e idosos)	1 ou 2 comprimidos equivalentes (200 mg ou 400 mg de ibuprofeno)	Até 3 vezes por dia	1200 mg de ibuprofeno

#### População pediátrica

A dose diária de ibuprofeno é de 20-30 mg/kg de peso corporal em doses divididas.

Brufen 200 mg comprimidos revestidos por película não é adequado a crianças com menos de 12 anos de idade. Existem outras formulações de Brufen disponíveis consideradas mais adequadas para esta população.

#### População idosa:

No idoso não há necessidade de alterar a dose, a não ser que haja insuficiência renal ou hepática e neste caso a dose deve ser individualizada. O ajuste da dose deve ser feito com precaução neste grupo de doentes.

#### Compromisso renal

Não é necessária redução da dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (doentes com insuficiência renal grave, ver secção 4.3.).

#### Compromisso hepático

Não é necessária redução da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (doentes com disfunção hepática grave, ver secção 4.3.).

#### Modo de administração

De modo a atingir um efeito máximo mais rápido Brufen deve ser administrado com o estômago vazio. Nos doentes com estômago sensível é recomendado tomar Brufen com os alimentos.

Os comprimidos devem ser tomados inteiros com muita água ou outro líquido e não devem ser mastigados, partidos, esmagados nem chupados, de forma a evitar desconforto ou irritação da garganta.

#### 4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- O ibuprofeno não deve ser administrado a doentes que tenham sofrido asma, urticária ou reações do tipo alérgico após tomarem ácido acetilsalicílico ou outros AINEs.
- Insuficiência cardíaca grave (classe IV da Associação Cardíaca de NY).
- Insuficiência hepática grave.
- Insuficiência renal grave (filtração glomerular inferior a 30 ml/min).
- Situações que envolvam uma tendência aumentada de hemorragia ou hemorragia ativa.
- História de hemorragia ou perfuração gastrointestinal, relacionada com terapêutica anterior com AINE.
- Úlcera péptica ou hemorragia gastrointestinal recorrente (definida como dois ou mais episódios distintos de ulceração ou hemorragia comprovadas).
- Desidratação severa (causada por vômitos, diarreia ou ingestão insuficiente de líquidos).
- Terceiro trimestre de gravidez.

#### 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).

Com a utilização prolongada de quaisquer analgésicos, pode ocorrer cefaleia que não deve ser tratada com doses mais elevadas do medicamento.

Com o consumo concomitante de álcool, os efeitos indesejáveis relacionados com a substância ativa, especialmente os que dizem respeito ao trato gastrointestinal ou ao sistema nervoso central, podem estar aumentados com a utilização de AINEs.

##### População idosa

Os doentes idosos têm um aumento da frequência de reações adversas aos AINEs, especialmente hemorragia e perfuração gastrointestinal, que podem ser fatais.

##### Hemorragia, Ulceração e Perfuração Gastrointestinal

Os AINEs devem ser administrados com precaução a doentes com antecedentes de úlcera péptica ou outras doenças gastrointestinais uma vez que as suas doenças podem exacerbar (ver secção 4.3).

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

O risco de hemorragia, ulceração ou perfuração gastrointestinal é maior com doses mais elevadas de ibuprofeno, em doentes com história de úlceras, especialmente se associada a hemorragia ou perfuração e em doentes idosos. Nestes doentes o tratamento deve ser iniciado com a menor dose eficaz.

A coadministração de agentes protetores (ex. misoprostol ou inibidores da bomba de prótons) deverá ser considerada nestes doentes, assim como para aqueles que necessitem de tomar concomitantemente ácido acetilsalicílico em doses baixas ou outros medicamentos suscetíveis de aumentar o risco gastrointestinal (ver secção 4.5).

A administração concomitante de ibuprofeno com outros AINEs, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (Cox-2), deve ser evitada, devido ao risco aumentado de ulceração ou hemorragia (ver secção 4.5).

Os doentes com antecedentes de doença gastrointestinal, particularmente idosos, devem notificar sintomas abdominais fora do vulgar (especialmente hemorragia gastrointestinal) nas fases iniciais do tratamento.

Devem ser tomadas precauções em doentes que necessitem de tomar simultaneamente outros medicamentos suscetíveis de aumentar o risco de ulceração ou hemorragia, tais como corticosteroides orais, anticoagulantes tais como a varfarina, inibidores seletivos da recaptção da serotonina ou antiagregantes plaquetários tais como o ácido acetilsalicílico (ver secção 4.5).

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

#### Doenças respiratórias

Devem ser tomadas precauções especiais em doentes asmáticos ou com história prévia de asma brônquica, rinite crónica ou doenças alérgicas uma vez que ibuprofeno pode desencadear um quadro de broncospasma, urticária ou angioedema nesses doentes.

#### Reações alérgicas

Reações graves de hipersensibilidade agudas (por exemplo choque anafilático) são observadas raramente. Aos primeiros sinais de reação de hipersensibilidade após tomar Brufen, a terapêutica deve ser interrompida. As medidas medicamente necessárias, de acordo com os sintomas, devem ser iniciadas por pessoal especializado.

É necessária precaução em doentes que tenham sofrido de reações alérgicas ou de hipersensibilidade a outras substâncias, uma vez que podem ter um risco aumentado de reações de hipersensibilidade com o ibuprofeno.

É necessária precaução em doentes que sofram de febre dos fenos, pólipos nasais ou doenças respiratórias obstrutivas crónicas, por existir um risco aumentado de reações alérgicas. Estas podem apresentar-se em ataques de asma (a chamada asma analgésica), edema de Quincke ou urticária.

#### Compromisso cardíaco, renal e hepático

Devem ser tomadas precauções em doentes com compromisso renal, hepático ou cardíaco, dado que o uso de AINE pode deteriorar a função renal. A administração concomitante habitual de analgésicos semelhantes aumenta ainda mais este risco. Nestes doentes, a dose deve ser tão baixa quanto possível e durante o menor período de tempo possível (ver secção 4.3).

#### Efeitos cardiovasculares e cerebrovasculares:

Deve tomar-se precaução (consultar o médico ou farmacêutico) antes de iniciar o tratamento em doentes com antecedentes de hipertensão ou insuficiência cardíaca, uma vez que foram notificados casos de retenção de líquidos e edema em associação com a terapêutica com AINEs.

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 não controlada, insuficiência cardíaca congestiva (Associação Cardíaca de NYII-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).

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

#### Reações adversas cutâneas graves (RACG)

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

Excepcionalmente, a varicela pode estar na origem de complicações de infeções cutâneas e dos tecidos moles graves. Até à data, o papel contributivo dos AINEs no agravamento destas infeções não pode ser excluído. Assim sendo, é aconselhável evitar a utilização de Brufen em caso de varicela.

#### Mascaramento dos sintomas de infeções subjacentes

Brufen 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 Brufen 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.

#### Efeitos renais

No início do tratamento, ibuprofeno, tal como outros AINE, deve ser administrado com precaução em doentes com considerável desidratação. Existe um risco de compromisso renal especialmente em crianças, adolescentes e idosos desidratados.

Em termos gerais, a ingestão concomitante habitual de vários medicamentos para as dores pode levar a lesão renal permanente com o risco de insuficiência renal (nefropatia analgésica). Este risco pode estar aumentado quando se está sob esforço físico associado a perda de sal e a desidratação. Pelo que esta combinação deve ser evitada.

Tal como com outros AINE, a administração prolongada de ibuprofeno tem resultado em necrose papilar renal e noutras alterações renais patológicas. Também têm sido observados casos de toxicidade renal em doentes nos quais as prostaglandinas têm uma função compensatória na manutenção da perfusão renal. Nestes doentes, a administração de AINE poderá causar um

decréscimo na formação de prostaglandinas dependente da dose e, secundariamente, no fluxo sanguíneo renal, o qual pode precipitar uma descompensação renal evidente. Os doentes em maior risco para esta reação são aqueles que apresentam disfunção renal, insuficiência cardíaca, disfunção hepática, os que tomam diuréticos e inibidores da ECA e os doentes idosos. A descontinuação da terapêutica com AINE é geralmente seguida de uma recuperação para o estado pré-tratamento.

#### Efeitos hematológicos

Ibuprofeno, tal como outros AINE, pode inibir a agregação plaquetária e prolongar o tempo de hemorragia em doentes normais.

#### Meningite asséptica

Em raras ocasiões, observou-se a ocorrência de meningite asséptica em doentes em terapêutica com ibuprofeno. Embora seja mais provável a ocorrência em doentes com lúpus eritematoso sistémico e doenças relacionadas com o tecido conjuntivo, têm sido reportados casos de meningite asséptica em doentes sem doença crónica subjacente.

#### Informação relacionada com os excipientes:

Brufen contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

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

Devem ser tomadas precauções nos doentes tratados com qualquer dos seguintes medicamentos, pois foram notificadas interações em alguns doentes:

Uso concomitante de ibuprofeno com:	Efeitos possíveis:
Outros AINEs incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2	A administração concomitante de Brufen com outros AINEs, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2, deve ser evitada, devido ao potencial efeito aditivo (ver secção 4.4).
Glicósidos cardíacos (por ex. Digoxina)	Os AINEs podem exacerbar uma insuficiência cardíaca, reduzir a taxa de filtração glomerular e aumentar os níveis plasmáticos de glicósidos cardíacos.
Corticosteróides	Aumento do risco de ulceração ou hemorragia gastrointestinal com os AINEs.
Anticoagulantes	Os AINEs podem aumentar os efeitos dos anticoagulantes, tais como a varfarina.
Agentes antiagregantes plaquetários e inibidores seletivos da recaptção da serotonina (SSRIs) (por ex., clopidogrel e ticlopidina)	Aumento do risco de hemorragia gastrointestinal com os AINEs.
Ácido acetilsalicílico	Tal como com outros AINEs, a administração de ibuprofeno e ácido acetilsalicílico não é geralmente

	<p>recomendada devido ao potencial aumento de efeitos adversos.</p> <p>Os dados experimentais sugerem que o ibuprofeno pode inibir competitivamente o efeito antiagregante plaquetário do ácido acetilsalicílico (AAS) de baixa dosagem quando estes medicamentos são administrados concomitantemente. No entanto, devido às limitações destes dados e às incertezas inerentes à extrapolação dos dados para situações clínicas 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).</p>
Lítio	Os AINEs podem diminuir a eliminação do lítio.
Anti-hipertensores, beta-bloqueantes e diuréticos	Os AINEs podem diminuir o efeito destes fármacos. Os diuréticos podem aumentar o risco de nefrotoxicidade dos AINEs. Em alguns doentes com função renal comprometida (por exemplo, doentes desidratados ou idosos com função renal comprometida), a coadministração de um inibidor da ECA, bloqueador beta ou antagonista da angiotensina-II e agentes que inibem a ciclo-oxigenase, pode resultar em deterioração adicional da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, que é normalmente reversível. Por isso, a associação deve ser administrada com precaução, especialmente nos idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deve considerar-se a monitorização da função renal após o início da terapêutica concomitante e de forma periódica.
Metotrexato	Os AINEs podem inibir a secreção tubular do metotrexato e reduzir a sua depuração.
Ciclosporina	A administração de AINEs e ciclosporina apresenta um risco aumentado de nefrotoxicidade.
Tacrolímus	Possível risco aumentado de nefrotoxicidade quando um AINE é administrado com tacrolímus.
Zidovudina	Risco aumentado de toxicidade hematológica quando um AINE é administrado com zidovudina. Há evidência de risco aumentado de hemartroses e hematoma em doentes hemofílicos com VIH (+) recebendo tratamento concomitante com zidovudina e ibuprofeno.
Antibióticos da classe das quinolonas	Dados em animais indicam que os AINEs, em associação com antibióticos da classe das quinolonas, podem aumentar o risco de convulsões. Os doentes a tomar AINEs e quinolonas podem apresentar um risco aumentado de desenvolver convulsões.

Inibidores CYP2C9 (voriconazole ou fluconazol)	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 potentes do CYP2C9 são administrados concomitantemente, particularmente quando doses elevadas de ibuprofeno são administradas com voriconazol ou com fluconazol.
Sulfonilureias	Os AINEs podem aumentar os efeitos dos medicamentos sulfonilureias. Foram notificados casos raros de hipoglicemia em doentes com administração concomitante de sulfonilureia e ibuprofeno.
Colestiramina	A administração concomitante de ibuprofeno e colestiramina pode reduzir a absorção de ibuprofeno no trato gastrointestinal. Contudo a significância clínica não é conhecida.
Aminoglicosídeos	Os AINEs podem diminuir a eliminação dos aminoglicosídeos.
Extratos à base de plantas	A ginkgo biloba pode potenciar o risco de hemorragia com AINEs.
Mifepristona	Teoricamente, pode ocorrer uma diminuição da eficácia do medicamento devido às propriedades antiprostaglandinas dos AINEs incluindo o ácido acetil salicílico. Evidências limitadas sugerem que a administração concomitante de AINEs no dia da administração de prostaglandina não influencia de forma adversa os efeitos da mifepristona ou da prostaglandina no amadurecimento cervical ou contratilidade do útero, além de não reduzir a eficácia clínica de uma interrupção clínica da gravidez.

#### 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 gastrosquise na sequência da utilização de um inibidor da síntese das prostaglandinas no início da gravidez. Presume-se que o risco aumenta com a dose e duração do tratamento.

Nos animais, demonstrou-se que a administração de inibidores da síntese das prostaglandinas tem como consequência o aumento de abortos peri e pós-implantatários e da mortalidade embrio-fetal. Adicionalmente, registou-se maior incidência de várias malformações, incluindo malformações cardiovasculares em animais expostos a inibidores da síntese das prostaglandinas durante o período organogénico.

A partir da 20.<sup>a</sup> semana de gravidez, a utilização de Brufen pode causar oligodrômio resultante de disfunção renal fetal. Isto pode ocorrer pouco tempo após o início do tratamento e é, geralmente, reversível após a interrupção. Além disso, foram notificados casos de constrição do canal arterioso após o tratamento no segundo trimestre; na maioria dos casos, a constrição foi resolvida após a interrupção do tratamento. Por conseguinte, durante o 1º e 2º trimestre de gravidez, ibuprofeno não deverá ser administrado a não ser que seja estritamente necessário. Se ibuprofeno 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 ser considerada a monitorização pré-natal do oligodrômio e a constrição do canal arterioso após a exposição a ibuprofeno durante vários dias a partir da 20.<sup>a</sup> semana gestacional em diante. O Brufen deve ser interrompido caso se detete oligodrômio ou constrição do canal arterioso.

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

- Toxicidade cardiopulmonar (constrição/fecho prematuro do canal arterial e hipertensão pulmonar).
- Disfunção renal (ver acima).

Na fase final da gravidez, os inibidores da síntese das prostaglandinas podem expor a mãe e o recém-nascido:

- Possível prolongamento do tempo de hemorragia.
- Inibição das contrações uterinas com consequente atraso ou prolongamento do trabalho de parto.

Assim, a administração de ibuprofeno está contraindicada durante o terceiro trimestre de gravidez.

#### Parto e nascimento

A administração de ibuprofeno não é recomendada durante o parto. Pode existir atraso no início do trabalho de parto e no seu prolongamento com uma maior tendência para hemorragias para a mãe e para o filho.

#### Amamentação

Nos estudos limitados disponíveis até ao momento, o ibuprofeno surge no leite materno em baixas concentrações. A utilização de ibuprofeno não é recomendada em mães a amamentar.

#### Fertilidade

Há alguma evidência que as substâncias que inibem a síntese das prostaglandinas/ciclo-oxigenase podem causar diminuição da fertilidade feminina através de um efeito na ovulação. Este efeito é reversível com a suspensão do tratamento.

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

Durante o tratamento com ibuprofeno, o tempo de reação dos doentes pode ficar alterado. É portanto aconselhável uma maior vigilância na condução de veículos ou utilização de máquinas. Isto aplica-se em grande parte à associação com álcool.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

O padrão de acontecimentos adversos notificado para o ibuprofeno é semelhante ao de outros AINEs.

#### Doenças gastrointestinais

As reações adversas mais frequentemente observadas são de natureza gastrointestinal. Náuseas, dispepsia, vômitos, hematêmese, flatulência, dor abdominal, diarreia, obstipação, melenas, estomatite aftosa, hemorragia gastrointestinal, exacerbação de colite e doença de Crohn (ver secção 4.3) têm sido notificados na sequência da administração destes medicamentos. Menos frequentemente têm vindo a ser observados casos de gastrite, úlcera duodenal e gástrica e perfuração gastrointestinal.

#### Doenças do sistema imunitário

Foram notificadas reações de hipersensibilidade após tratamento com ibuprofeno. Estas podem compreender reações alérgicas não específicas e anafilaxia; reatividade do trato respiratório, incluindo asma, agravamento de asma, broncospasmo ou dispneia; ou doenças de pele, incluindo erupção cutânea de vários tipos, prurido, urticária, púrpura, angioedema e muito raramente, dermatites bolhosas (incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) e eritema multiforme.

#### Infeções e infestações

Foram descritas exacerbações de inflamações relacionadas com infeções cutâneas (por ex., desenvolvimento de fascíte necrosante) coincidentes com a utilização de AINEs. Se ocorrerem ou se agravarem sinais de uma infeção durante a utilização de ibuprofeno, o doente deve ser aconselhado a dirigir-se imediatamente a um médico.

#### Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Em casos excepcionais, podem ocorrer infeções cutâneas graves e complicações dos tecidos moles durante a infeção por varicela (ver também "Infeções e infestações" e secção 4.4).

#### Cardiopatias e vasculopatias

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).

As seguintes reações adversas possivelmente relacionadas com o ibuprofeno são apresentados pela convenção de frequência MedDRA e classe de sistema de órgãos. As frequências são classificadas de acordo com a seguinte convenção: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Efeitos Indesejáveis
Infeções e infestações	Pouco frequentes Raros	Rinite Meningite assética (ver secção 4.4)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Raros	Leucopenia Trombocitopenia Anemia aplástica Neutropénia Agranulocitose Anemia hemolítica Os primeiros sinais são: febre, dor de garganta, úlceras superficiais na boca,

		sintomas gripais, exaustão grave, hemorragia inexplicada e hematomas.
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes Raros	Hipersensibilidade Reação anafilática. Os sintomas podem ser: edema facial, da língua e da laringe, dispneia, taquicardia, hipotensão (anafilaxia, angioedema ou choque grave).
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes Raros	Insónia Ansiedade Depressão Estado de confusão
Doenças do sistema nervoso	Frequentes Pouco frequentes Raros	Tonturas Cefaleias Parestesia Sonolência Neurite ótica
Afeções oculares	Pouco frequentes Raros	Insuficiência visual Neuropatia ótica tóxica
Afeções do ouvido e do labirinto	Pouco frequentes	Deficiência auditiva Vertigens Zumbidos
Cardiopatias	Muito raros Desconhecido	Insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio (ver também secção 4.4) Síndrome de Kounis
Vasculopatias	Muito raros	Hipertensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Pouco frequentes	Asma, broncospasmo, dispneia
Doenças gastrointestinais	Frequentes Pouco frequentes Muito raros Desconhecido	Dispepsia, diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal, flatulência, obstipação, melenas, hematótese, hemorragia gastrointestinal Gastrite, úlcera duodenal, úlcera gástrica, ulceração da boca, perfuração gastrointestinal Pancreatite Exacerbação de colite e doença de Crohn

Afeções hepatobiliares	Pouco frequentes	Hepatite Icterícia Anomalias da função hepática
	Muito raros	Insuficiência hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Erupção cutânea
	Pouco frequentes	Urticária, prurido, purpura, angioedema e reações de fotossensibilidade
	Muito raros	Reações adversas cutâneas graves (RCAG) (incluindo eritema multiforme, dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica).
	Desconhecida	Reação ao Fármaco com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos (síndrome de DRESS), Pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA)
Doenças renais e urinárias	Pouco frequentes	Nefrotoxicidade em várias formas, por ex., nefrite tubulointersticial síndrome nefrótica e insuficiência renal
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Fadiga
	Raros	Edema

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

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

(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da saúde de Lisboa, av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 7373

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

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

#### 4.9 Sobredosagem

Os sinais e sintomas de toxicidade em geral não têm sido observados com doses inferiores a 100 mg/ kg em crianças ou adultos. Contudo, pode haver necessidade de cuidados de suporte.

Foram observados sinais e sintomas de toxicidade em crianças após a ingestão de 400 mg / kg ou mais de ibuprofeno.

#### Sintomas

Na maioria dos doentes que ingeriram quantidades significativas de ibuprofeno, podem manifestar-se sintomas após 4 a 6 horas.

Os sintomas mais frequentemente notificados de sobredosagem incluem náuseas, vômitos, dor abdominal, letargia e sonolência.

Sintomas do Sistema nervoso central (SNC) incluem dor de cabeça, zumbido, tonturas, convulsões e perda de consciência. Nistagmo, hipotermia, efeitos renais, hemorragia gastrointestinal, coma, apneia e depressão do SNC e do sistema respiratório foram também raramente notificados. Em casos graves de envenenamento, pode ocorrer acidose metabólica. Foi notificada toxicidade cardiovascular, incluindo hipotensão, bradicardia e taquicardia. Em caso de significativa sobredosagem é possível a ocorrência de insuficiência renal e hepática. Uma grande sobredosagem é geralmente bem tolerada desde que não haja outros medicamentos administrados em simultâneo. O uso prolongado em doses superiores às recomendadas ou sobredosagem pode resultar em acidose tubular renal e hipocaliemia.

#### Tratamento

Não existe antídoto específico para ibuprofeno. Os doentes devem ser tratados de acordo com os sintomas, conforme necessário. Durante uma hora após a ingestão de uma quantidade potencialmente tóxica, o carvão ativado deve ser considerado. Se necessário, o equilíbrio eletrolítico sérico deve ser corrigido. Para as informações mais atuais, contactar o centro de informação antivenenos

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 9.1.3 – Aparelho locomotor. Anti-Inflamatórios Não Esteroides.

Derivados do ácido propiônico, código ATC: M01AE01

O ibuprofeno é um anti-inflamatório não esteroide (AINE) derivado do ácido propiônico com efeitos anti-inflamatórios, analgésicos e antipiréticos, atuando presumivelmente por inibição da enzima ciclo-oxigenase o que resulta numa redução marcada da síntese das prostaglandinas. Estas propriedades proporcionam alívio dos sintomas da inflamação, dor e febre.

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 uma mistura racémica do [+] S e [-] R enantiómeros.

### Absorção

Ibuprofeno é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal, com uma biodisponibilidade de 80-90%. O pico da concentração sérica é alcançado 1-2 horas após a administração de formulações de libertação imediata.

Os estudos incluindo uma refeição padrão mostram que os alimentos não afetam de modo acentuado a biodisponibilidade total.

### Distribuição

O ibuprofeno liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas (99%). O ibuprofeno tem um pequeno volume de distribuição de cerca de 0,12 - 0,2 l/kg nos adultos.

### Biotransformação

O ibuprofeno é rapidamente metabolizado no fígado através do citocromo P450, preferencialmente CYP2C9, em dois metabolitos inativos primários, 2-hidroxibuprofeno e 3-carboxibuprofeno. Após a ingestão oral do medicamento, ligeiramente menos de 90% da dose oral de ibuprofeno pode ser encontrado na urina, quer como metabolitos oxidativos quer como os seus conjugados glucorónidos. Uma quantidade muito pequena de ibuprofeno é excretada inalterada na urina.

### Eliminação

A eliminação renal é rápida e completa. A semivida de eliminação das formulações de libertação imediata é de aproximadamente 2 horas. A eliminação do ibuprofeno é praticamente completa 24 horas após a última dose.

### Populações especiais

#### Idosos

Desde que não exista insuficiência renal, existem apenas pequenas diferenças, clinicamente insignificantes, no perfil farmacocinético e na excreção urinária entre os jovens e os idosos.

#### População pediátrica

A exposição sistémica ao ibuprofeno após dosagem terapêutica ajustada ao peso (5 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal) em crianças com idade igual ou superior a 1 ano, parece ser semelhante à dos adultos. As crianças dos 3 meses aos 2,5 anos parecem ter um volume de distribuição (L/kg) e uma depuração (L/kg/h) mais elevados do que as crianças > 2,5 a 12 anos de idade.

#### Compromisso renal

Nos doentes com compromisso renal ligeiro, foi notificado um nível plasmático aumentado de (S)-ibuprofeno, valores mais elevados da AUC do (S)-ibuprofeno e aumento da razão AUC (S/R) dos enantiómeros em comparação com os controlos saudáveis. Em doentes com doença renal terminal a receber diálise, a fração livre média de ibuprofeno foi de cerca de 3% em comparação com cerca de 1% em voluntários saudáveis. O compromisso renal grave pode resultar na acumulação dos metabolitos de ibuprofeno. O significado deste efeito não é conhecido. Os metabolitos podem ser eliminados por hemodiálise (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4).

#### Compromisso hepático

A doença hepática alcoólica com compromisso hepático ligeiro a moderado não resultou numa alteração substancial nos parâmetros farmacocinéticos.

Nos doentes cirróticos com compromisso hepático moderado (pontuação de Child Pugh 6 - 10) tratados com ibuprofeno racémico foi observado um prolongamento médio de 2 vezes na semivida e a razão AUC (S/R) dos enantiómeros foi significativamente inferior em comparação com os controlos saudáveis sugerindo um compromisso da inversão metabólica do (R)-ibuprofeno para o (S)-ibuprofeno ativo (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4).

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

A toxicidade do ibuprofeno em experiências em animais foi observada sob a forma de lesões e ulcerações do trato gastrointestinal. Experiências in vitro e in vivo não revelaram qualquer potencial mutagénico do ibuprofeno. Estudos de carcinogenicidade no rato e no ratinho não revelaram qualquer atividade carcinogénica. Estudos experimentais demonstraram que o ibuprofeno atravessa a placenta não existindo, contudo, qualquer evidência de atividade teratogénica.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Núcleo:

Celulose microcristalina

Croscarmelose sódica

Lactose mono-hidratada

Sílica coloidal anidra

Laurilsulfato de sódio

Estearato de magnésio

Revestimento:

Hipromelose 2910 (5 cps)

Hipromelose 2910 (6 cps)

Talco

Dióxido de titânio (E171).

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem.

Não conservar acima de 25°C.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/alumínio ou PVC/PVDC/alu.

Embalagens com 20 e 60 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

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

Viartis Healthcare, Lda.  
Av. D. João II, Edifício Atlantis, N.º 44C - 7.3 e 7.4  
1990-095 Lisboa

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

N.º de Registo: 8254060 – 20 comprimidos revestidos por película, 200 mg, blisters de PVC/alu ou PVC/PVDC/alu

N.º de Registo: 8254078 – 60 comprimidos revestidos por película, 200 mg, blisters de PVC/alu ou PVC/PVDC/alu

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

Data da primeira autorização: 27 de maio de 1970  
Data da última renovação: 11 de maio de 2011

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO