

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Brufenon 200 mg + 500 mg comprimidos revestidos por película

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de ibuprofeno e 500 mg de paracetamol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos brancos a esbranquiçados, de forma oval, revestidos por película, com dimensões de 19,7 mm x 9,2 mm.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Para o alívio temporário de dores ligeiras a moderadas associadas a enxaquecas, dores de cabeça, lombalgias, dores menstruais, dores de dentes e dores musculares, sintomas de constipação e gripe, dores de garganta e febre. Este medicamento é especialmente adequado para dores que exijam uma analgesia mais forte do que o ibuprofeno ou o paracetamol em monoterapia.

Brufenon é indicado em adultos com idade igual ou superior a 18 anos.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Apenas para uso de curta duração.

O doente deve consultar um médico se os sintomas persistirem ou se agravarem ou se o medicamento for necessário durante mais de 3 dias.

Os efeitos indesejáveis poderão ser minimizados utilizando a dose eficaz mais baixa durante o período de tempo mais curto necessário para aliviar os sintomas (ver secção 4.4).

Adultos: tomar um comprimido até três vezes por dia, com água. O intervalo entre as doses individuais deve ser, no mínimo, de seis horas.

Se as doses individuais de um comprimido não controlarem os sintomas, é possível tomar, no máximo, dois comprimidos até três vezes por dia. O intervalo entre as doses individuais deve ser, no mínimo, de seis horas.

A dose máxima é de seis comprimidos (1200 mg de ibuprofeno, 3000 mg de paracetamol) em qualquer período de 24 horas.

Idosos: não são necessárias modificações posológicas especiais (ver secção 4.4).

Os idosos apresentam um risco mais elevado de consequências graves de reações adversas. Se um AINE for considerado necessário, deve ser usada a dose eficaz mais baixa durante o período de tempo mais curto possível. O doente deve ser monitorizado regularmente quanto a hemorragia gastrointestinal durante a terapêutica com AINE.

População pediátrica

Não recomendado o uso em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Modo de administração

Via oral.

Para minimizar os efeitos indesejáveis, os doentes devem tomar Brufenon com alimentos.

#### 4.3 Contraindicações

Este medicamento é contraindicado:

Em doentes com hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Em doentes com história de reações de hipersensibilidade (por exemplo, broncoespasmo, angioedema, asma, rinite ou urticária) associadas ao ácido acetilsalicílico ou outros fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE).

Em doentes com úlcera/hemorragia péptica ativa ou história de úlcera/hemorragia péptica recorrente (dois ou mais episódios distintos de ulceração ou hemorragia demonstrada).

Em doentes com ulceração/perfuração ou hemorragia gastrointestinal existente ou história de ulceração/perfuração ou hemorragia gastrointestinal, incluindo a associada a AINE (ver secção 4.4).

Em doentes com perturbações da coagulação.

Em doentes com insuficiência hepática grave, insuficiência renal grave ou insuficiência cardíaca grave (classe IV da NYHA) (ver secção 4.4).

Em uso concomitante com outros medicamentos que contenham AINE, incluindo inibidores específicos da ciclo-oxigenase-2 (COX-2) e doses diárias de ácido acetilsalicílico superiores a 75 mg, aumento do risco de reações adversas (ver secção 4.5).

Em uso concomitante com outros medicamentos que contenham paracetamol, aumento do risco de efeitos adversos graves (ver secção 4.5).

Durante o último trimestre de gravidez, devido ao risco de cicatrização prematura de canal arterioso fetal e possível hipertensão pulmonar (ver secção 4.6)

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

**Paracetamol:**

O risco de uma sobredosagem de paracetamol é maior em doentes com doença hepática alcoólica não cirrótica. Deverá ser procurada assistência médica imediata em caso de sobredosagem, mesmo que o doente se sinta bem, devido ao risco de danos hepáticos graves tardios.

Não pode ser tomado com outros medicamentos que contenham paracetamol. Deverá ser procurada assistência médica imediata se tal ocorrer, mesmo que o doente se sinta bem, uma vez que tal pode resultar numa sobredosagem (ver secção 4.9).

**Ibuprofeno:**

Os efeitos indesejáveis poderão ser minimizados utilizando a dose eficaz mais baixa durante o período de tempo mais curto necessário para aliviar os sintomas (ver secção 4.2 e os riscos gastrointestinais e cardiovasculares abaixo) e por doentes que tomem a dose com alimentos (ver secção 4.2).

**Idosos:**

Os idosos apresentam um aumento da frequência de reações adversas a AINE, especialmente hemorragia e perfuração gastrointestinal que podem ser fatais (ver secção 4.2).

**Mascaramento dos sintomas de infeções subjacentes:**

Brufenon pode mascarar os sintomas de infeção, o que pode levar a um atraso no início do tratamento adequado e, consequentemente, 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 Brufenon 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.

Recomenda-se precaução em doentes com determinadas condições:

**Doenças respiratórias:**

Nos doentes que sofram de ou tenham história de asma brônquica ou alergias, foi notificado que os AINE precipitam o broncoespasmo.

**Insuficiência cardiovascular, renal e hepática:**

A administração de AINE pode provocar uma redução dose dependente na formação de prostaglandinas e precipitar a insuficiência renal. Os doentes com maior risco desta reação são aqueles com compromisso da função renal, compromisso cardíaco, disfunção hepática, os que tomam diuréticos e os doentes idosos. A função renal deve ser monitorizada nestes doentes (ver secção 4.3).

**Efeitos cardiovasculares e cerebrovasculares:**

A administração em doentes com história de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca congestiva ligeira a moderada deve ser feita mediante monitorização e aconselhamento apropriados, na medida em que têm sido notificados casos de retenção de líquidos, hipertensão e edema em associação com a administração de AINE.

Os dados dos ensaios clínicos sugerem que o uso de ibuprofeno, particularmente em doses elevadas (2400 mg/dia), pode estar associado a um ligeiro aumento do risco de acontecimentos trombóticos arteriais (por exemplo, enfarte do miocárdio ou AVC). No geral, estudos epidemiológicos não sugerem que ibuprofeno a doses inferiores (p. ex.  $\leq 1200$  mg/dia) esteja associado a um risco aumentado de acontecimentos trombóticos arteriais.

Os doentes com hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva (classes II-III da NYHA), doença cardíaca isquémica estabelecida, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular devem apenas ser tratados com ibuprofeno após consideração ponderada, devendo ser evitadas as doses elevadas (2400 mg/dia). Deve-se realizar uma consideração ponderada antes de iniciar tratamento a longo prazo em doentes com fatores de risco para acontecimentos cardiovasculares (por exemplo, hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabagismo), particularmente se forem necessárias doses elevadas de ibuprofeno (2400 mg/dia).

Hemorragia, ulceração e perfuração gastrointestinal (GI):

Foram notificados casos de hemorragia, ulceração ou perfuração gastrointestinal (GI), que podem ser fatais, com todos os AINE em qualquer momento durante o tratamento, com ou sem sintomas de aviso ou história prévia de acontecimentos GI graves.

O risco de hemorragia, ulceração ou perfuração GI é mais elevado com doses crescentes de AINE, em doentes com história de úlcera, particularmente se complicada com hemorragia ou perfuração (ver secção 4.3), e em doentes idosos. Estes doentes devem iniciar o tratamento com a dose mais baixa disponível. A terapêutica de combinação com agentes protetores (por exemplo, misoprostol ou inibidores da bomba de prótons) deve ser considerada para estes doentes, bem como para doentes que precisem concomitantemente de uma dose baixa de ácido acetilsalicílico ou outros medicamentos propensos a aumentar o risco gastrointestinal (ver abaixo e secção 4.5).

Os doentes com história de toxicidade GI, particularmente os idosos, devem comunicar qualquer sintoma abdominal não habitual (especialmente hemorragia GI), em particular nas etapas iniciais do tratamento.

Recomenda-se precaução em doentes a receber medicação concomitante que possa aumentar o risco de ulceração ou hemorragia, tal como corticosteroides orais, anticoagulantes como a varfarina, inibidores seletivos da recaptção da serotonina ou agentes antiplaquetários tais como o ácido acetilsalicílico (ver secção 4.5).

O tratamento deve ser descontinuado quando ocorre hemorragia ou ulceração GI em doentes a receber medicamentos que contêm ibuprofeno.

Os AINE devem ser administrados com precaução em doentes com história de doença GI (colite ulcerosa, doença de Crohn), uma vez que estas condições podem ser exacerbadas (ver secção 4.8).

LES e doença mista do tecido conjuntivo:

Nos doentes com lúpus eritematoso sistémico (LES) e doença mista do tecido conjuntivo, pode existir um aumento do risco de meningite assética (ver secção 4.8).

**Efeitos dermatológicos:**

Foram notificadas muito raramente reações cutâneas graves, algumas delas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, em associação ao uso de AINE (ver secção 4.8). Os doentes parecem apresentar um risco mais elevado de desenvolver estas reações no início da terapêutica, o aparecimento da reação ocorreu, na maior parte dos casos, no primeiro mês de tratamento. Foram notificados casos de pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA) associados a medicamentos que contêm ibuprofeno. O uso deste medicamento deve ser descontinuado ao primeiro aparecimento de erupção cutânea, lesões nas mucosas ou quaisquer outros sinais de hipersensibilidade.

**Compromisso da fertilidade feminina:**

Ver secção 4.6.

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

Este medicamento (tal como qualquer outro medicamento que contenha paracetamol) é contraindicado em combinação com outros medicamentos que contenham paracetamol, aumento do risco de efeitos adversos graves (ver secção 4.3).

Este medicamento (tal como qualquer outro medicamento que contenha ibuprofeno e AINE) é contraindicado em combinação com:

Ácido acetilsalicílico: de um modo geral, a administração concomitante de ibuprofeno e ácido acetilsalicílico não é recomendada devido ao potencial aumento de efeitos adversos, a menos que um médico tenha aconselhado doses baixas de ácido acetilsalicílico (não superiores a 75 mg por dia) (ver secção 4.4).

Outros AINE, incluindo inibidores seletivos da ciclo-oxigenase-2, dado que estes podem aumentar o risco de efeitos adversos (ver secção 4.3).

Este medicamento (tal como qualquer outro medicamento que contenha paracetamol) deve ser usado com precaução em combinação com:

Cloranfenicol: aumento da concentração de plasma de cloranfenicol.

Colestiramina: a velocidade de absorção do paracetamol é reduzida pela colestiramina. Por isso, a colestiramina não deve ser tomada no período de uma hora caso se pretenda uma analgesia máxima.

Metoclopramida e domperidona: a absorção do paracetamol é aumentada pela metoclopramida e pela domperidona. No entanto, o uso concomitante não necessita de ser evitado.

Varfarina: o efeito anticoagulante da varfarina e de outras cumarinas pode ser potenciado através do uso regular prolongado de paracetamol com aumento do risco de hemorragia; as doses ocasionais não têm um efeito significativo.

Este medicamento (tal como qualquer outro medicamento que contenha ibuprofeno e AINE) deve ser usado com precaução em combinação com:

Anticoagulantes: os AINE podem potenciar os efeitos de anticoagulantes, ou seja, varfarina (ver secção 4.4).

Anti-hipertensores (inibidores da ECA ou antagonistas da angiotensina II) e diuréticos: os AINE podem reduzir os efeitos destes medicamentos. Em alguns doentes com compromisso da função renal (por exemplo, doentes com desidratação ou doentes idosos com compromisso da função renal), a coadministração de um inibidor da ECA ou antagonista da angiotensina II e agentes que inibem a ciclo-oxigenase pode resultar numa maior deterioração da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda que é, geralmente, reversível. Estas interações devem ser consideradas em doentes que tomem um AINE de modo concomitante com inibidores da ECA ou antagonistas da angiotensina II. Por isso, a combinação deve ser administrada com precaução, especialmente nos doentes idosos. Os doentes devem estar devidamente hidratados e deve ser tida em consideração a monitorização da função renal após o início da terapêutica concomitante e, posteriormente, de forma periódica. Os diuréticos podem aumentar o risco de nefrotoxicidade dos AINE.

Agentes antiplaquetários e inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS): risco acrescido de hemorragia gastrointestinal (ver secção 4.4).

Ácido acetilsalicílico: dados experimentais sugerem que o ibuprofeno pode inibir competitivamente o efeito de doses baixas de ácido acetilsalicílico sobre a agregação plaquetária quando administrados de modo concomitante. Apesar de haver incertezas no que se refere à extrapolação destes dados para a situação clínica, não pode ser excluída a possibilidade de que o uso regular e a longo prazo de ibuprofeno pode reduzir o efeito cardioprotetor de baixas doses de ácido acetilsalicílico. Não se considera provável nenhum efeito clinicamente relevante decorrente do uso ocasional de ibuprofeno (ver secção 5.1).

Glicosídeos cardíacos: os AINE podem exacerbar a insuficiência cardíaca, reduzir a TFG e aumentar os níveis plasmáticos de glicosídeos.

Ciclosporina: aumento do risco de nefrotoxicidade.

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

Diuréticos: efeito diurético reduzido. Os diuréticos podem aumentar o risco de nefrotoxicidade dos AINE.

Lítio: eliminação reduzida de lítio.

Metotrexato: eliminação reduzida de metotrexato.

Mifepristona: os AINE não devem ser usados durante 8 a 12 dias após a administração de mifepristona, uma vez que podem reduzir o efeito da mifepristona.

Antibióticos pertencentes à família das quinolonas: os dados em animais indicam que os AINE podem aumentar o risco de convulsões associadas a antibióticos pertencentes à família das quinolonas. Os doentes que tomem AINE e quinolonas podem sofrer um aumento do risco de desenvolver convulsões.

Tacrolímus: possível aumento do risco de nefrotoxicidade quando os AINE são tomados com tacrolímus.

Zidovudina: aumento do risco de toxicidade hematológica com AINE tomados com zidovudina. Existem evidências de um aumento do risco de hemartroses e hematomas em hemofílicos com VIH (+) que recebam tratamento concomitante com zidovudina e ibuprofeno.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Não há experiência de uso de comprimidos revestidos por película de 200 mg/500 mg de ibuprofeno/paracetamol em mulheres grávidas.

Devido à presença de ibuprofeno:

A inibição da síntese de prostaglandinas pode prejudicar a gravidez e/ou o desenvolvimento embrionário/fetal. Dados obtidos de estudos epidemiológicos sugerem um aumento do risco de aborto e de malformação cardíaca e gastrosquise após o uso de um inibidor da síntese de prostaglandinas no início da gravidez. O risco absoluto de malformações cardiovasculares aumentou de menos de 1% para aproximadamente 1,5%. Considera-se que o risco aumenta com a dose e a duração da terapêutica. Em animais, demonstrou-se que a administração de um inibidor da síntese de prostaglandinas resulta num aumento na perda pré e pós-implantação e na mortalidade embrio-fetal. Adicionalmente, reportou-se um aumento da incidência de várias malformações, incluindo cardiovasculares, em animais nos quais foi administrado um inibidor da síntese de prostaglandinas durante o período organogenético.

O ibuprofeno não deve ser administrado durante o primeiro e o segundo trimestre de gravidez, a menos que expressamente necessário. Se o ibuprofeno for usado por uma mulher que esteja a tentar engravidar, ou durante o primeiro e o segundo trimestre de gravidez, a dose e a duração do tratamento devem ser as mínimas possíveis.

Durante o terceiro trimestre de gravidez, todos os inibidores da síntese de prostaglandinas podem expor o feto a:  
toxicidade cardiopulmonar (com cicatrização prematura de canal arterioso e hipertensão pulmonar);  
disfunção renal, que pode progredir para insuficiência renal com oligodrânio;

a mãe e o recém-nascido, no final da gravidez, a:  
possível prolongamento do tempo de hemorragia, um efeito antiagregante que pode ocorrer mesmo em doses muito baixas;  
inibição das contrações uterinas, resultando no atraso ou prolongamento do trabalho de parto.

Consequentemente, os comprimidos revestidos por película de 200 mg/500 mg de ibuprofeno/paracetamol são contraindicados durante o terceiro trimestre de gravidez.

Devido à presença de paracetamol:

Um largo volume de dados obtidos em mulheres grávidas indica ausência de malformações e de toxicidade feto/neonatal. Estudos epidemiológicos sobre o neurodesenvolvimento em crianças expostas ao paracetamol in utero mostram resultados inconclusivos. Se clinicamente necessário, o paracetamol pode ser usado durante a gravidez, embora deva ser utilizado na dose eficaz mais baixa, durante o menor período de tempo possível e com a menor frequência possível.

#### Amamentação

Após a administração oral, o paracetamol é excretado para o leite materno em baixas quantidades. Não foram notificados efeitos indesejáveis nos lactentes. Os dados publicados disponíveis não contrariam a amamentação.

O ibuprofeno e os seus metabolitos podem passar para o leite materno em quantidades muito baixas (0,0008% da dose materna). Não são conhecidos efeitos nefastos em lactentes. Por precaução, as mulheres lactantes devem evitar tomar ibuprofeno.

#### Fertilidade

Existem evidências limitadas de que os fármacos que inibem a ciclo-oxigenase/síntese de prostaglandinas podem comprometer a fertilidade feminina, tendo um efeito na ovulação. O uso do medicamento pode comprometer a fertilidade feminina, não sendo recomendado em mulheres que estejam a tentar engravidar. Isto é reversível após a descontinuação do tratamento. Deve ser considerada a descontinuação do tratamento em mulheres com dificuldades para engravidar ou que estão a ser submetidas a investigação da infertilidade.

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

Brufenon tem uma influência mínima sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Podem ocorrer efeitos indesejáveis como tonturas, sonolência, fadiga e distúrbios visuais após a toma de AINE. Os doentes afetados por estas reações adversas não devem conduzir ou utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Ensaio clínicos com ibuprofeno/paracetamol não indicaram quaisquer outros efeitos indesejáveis além dos referentes ao ibuprofeno ou ao paracetamol em monoterapia.

#### Lista tabulada de reações adversas

A tabela seguinte indica os efeitos adversos provenientes dos dados de farmacovigilância apresentados por doentes a tomar ibuprofeno ou paracetamol em monoterapia a curto e a longo prazo, tabulada por classe de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), muito raros ( $< 1/10\ 000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os acontecimentos adversos são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

| Classes de sistemas de órgãos            | Frequência       | Acontecimento adverso                                                |
|------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Doenças do sangue e do sistema linfático | Muito raros      | Alterações hematopoiéticas <sup>1</sup> .                            |
| Doenças do sistema imunitário            | Pouco frequentes | Reações de hipersensibilidade com urticária e prurido <sup>2</sup> . |

| Classes de sistemas de órgãos                    | Frequência       | Acontecimento adverso                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                  | Muito raros      | Reações de hipersensibilidade graves. Os sintomas podem incluir: inchaço do rosto, da língua e da laringe, dispneia, taquicardia, hipotensão (anafilaxia, angioedema ou choque grave) <sup>2</sup> . |
| Perturbações do foro psiquiátrico                | Muito raros      | Confusão, depressão e alucinações.                                                                                                                                                                   |
| Doenças do sistema nervoso                       | Pouco frequentes | Dor de cabeça e tonturas.                                                                                                                                                                            |
|                                                  | Muito raros      | Meningite asséptica <sup>3</sup> , parestesia, neurite ótica e sonolência.                                                                                                                           |
| Afeções oculares                                 | Muito raros      | Perturbações visuais.                                                                                                                                                                                |
| Afeções do ouvido e do labirinto                 | Muito raros      | Acufenos e vertigens.                                                                                                                                                                                |
| Cardiopatias                                     | Muito raros      | Foram notificados casos de edema e insuficiência cardíaca <sup>4</sup> .                                                                                                                             |
| Vasculopatias                                    | Muito raros      | Hipertensão <sup>4</sup> .                                                                                                                                                                           |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | Muito raros      | Reatividade respiratória incluindo: asma, exacerbação da asma, broncoespasmo e dispneia <sup>2</sup> .                                                                                               |
| Doenças gastrointestinais                        | Frequentes       | Dor abdominal, diarreia, dispepsia, náuseas, desconforto gástrico <sup>5</sup> e vômitos.                                                                                                            |

| Classes de sistemas de órgãos                              | Frequência       | Acontecimento adverso                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                            | Pouco frequentes | Flatulência e obstipação.<br>Úlcera péptica, perfuração ou hemorragia gastrointestinal, com sintomas de melena e hematémese <sup>6</sup> .<br>Estomatite ulcerosa e exacerbação de colite ulcerosa e de doença de Crohn <sup>7</sup> .<br>Gastrites, pancreatites. |
| Afeções hepatobiliares                                     | Muito raros      | Função hepática anormal, hepatite e icterícia <sup>8</sup> .                                                                                                                                                                                                       |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos                 | Frequentes       | Hiperidrose                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                            | Pouco frequentes | Erupções cutâneas de vários tipos <sup>2</sup> .                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                            | Muito raros      | Foram notificadas reações cutâneas graves. Púrpura e fotossensibilidade. Dermatites esfoliativas. Reações bolhosas incluindo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica <sup>2</sup> .                                          |
|                                                            | Desconhecido     | Reação ao fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (síndrome de DRESS), pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA).                                                                                                                                     |
| Doenças renais e urinárias                                 | Muito raros      | Nefrotoxicidade de vários tipos, incluindo nefrite intersticial, síndrome nefrótica e insuficiência renal aguda e crónica <sup>9</sup> .                                                                                                                           |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Muito raros      | Fadiga e indisposição.                                                                                                                                                                                                                                             |
| Exames complementares de diagnóstico                       | Frequentes       | Aumento da alanina aminotransferase, aumento da gama-glutamilttransferase e testes da função hepática anormais com paracetamol.<br><br>Aumento da creatinina sanguínea e aumento da ureia sanguínea.                                                               |

| Classes de sistemas de órgãos | Frequência       | Acontecimento adverso                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               | Pouco frequentes | Aumento da aspartato aminotransferase, aumento da fosfatase alcalina sanguínea, aumento da creatina fosfoquinase sanguínea, diminuição da hemoglobina e aumento da contagem de plaquetas. |

#### Descrição de reações adversas selecionadas

1 Exemplos incluem agranulocitose, anemia, anemia aplástica, anemia hemolítica, leucopenia, neutropenia, pancitopenia e trombocitopenia.

Os primeiros sinais são: febre, dor de garganta, úlceras superficiais na boca, sintomas de gripe, exaustão extrema, hemorragias e nódos negros sem explicação e hemorragias nasais.

2 Foram notificadas reações de hipersensibilidade. Estas podem consistir em a) reações alérgicas não específicas e anafilaxia, b) atividade das vias respiratórias, por exemplo, asma, asma agravada, broncoespasmo ou dispneia, ou c) várias reações cutâneas, por exemplo, prurido, urticária, púrpura, angioedema e, mais raramente, dermatoses esfoliativas e bolhosas (incluindo necrólise epidérmica, síndrome de Stevens-Johnson e eritema multiforme).

3 O mecanismo patogénico da meningite assética induzida por fármacos não é totalmente conhecido. No entanto, os dados disponíveis sobre meningite assética relacionada com AINE apontam para uma reação de hipersensibilidade (devido a uma relação temporal com a ingestão dos fármacos e o desaparecimento dos sintomas após a descontinuação do fármaco). De notar que foram observados casos individuais de meningite assética em doentes com doenças autoimunes existentes (tais como lúpus eritematoso sistémico e doença mista do tecido conjuntivo) durante o tratamento com ibuprofeno, com sintomas como: pescoço rígido, dor de cabeça, náuseas, vômitos, febre ou desorientação (ver secção 4.4).

4 Estudos clínicos sugerem que o uso de ibuprofeno, particularmente a uma dose elevada (2400 mg/dia), poderá estar associado a um pequeno aumento do risco de acontecimentos trombóticos arteriais (por exemplo, enfarte do miocárdio ou AVC) (ver secção 4.4).

5 Os acontecimentos adversos observados são frequentemente gastrointestinais por natureza.

6 Por vezes fatais, particularmente nos doentes idosos (ver secção 4.4).

7 Ver secção 4.4.

8 A sobredosagem de paracetamol pode provocar insuficiência hepática aguda, insuficiência hepática, necrose hepática e lesões no fígado (ver secção 4.9).

9 Especialmente no uso a longo prazo, associado com um aumento da ureia no sangue e edema.

Também inclui necrose papilar.

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 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

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

#### 4.9 Sobredosagem

Paracetamol

Podem ocorrer danos hepáticos em adultos que tenham tomado 10 g (equivalente a 20 comprimidos) ou mais de paracetamol. A ingestão de 5 g (equivalente a 10 comprimidos) ou mais de paracetamol pode originar danos hepáticos se o doente tiver um ou mais dos seguintes fatores de risco:

- a) Estar num tratamento a longo prazo com carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifampicina, hipericão ou outros medicamentos que induzam enzimas hepáticas.
- b) Consumir regularmente mais álcool do que as quantidades recomendadas.
- c) Tiver probabilidade de estar empobrecido de glutatona, por exemplo, por transtornos alimentares, fibrose quística, infeção de VIH, inanição, caquexia.

Sintomas

Os sintomas da sobredosagem com paracetamol nas primeiras 24 horas incluem palidez, náuseas, vómitos, anorexia e dor abdominal. Os danos hepáticos podem tornar-se aparentes 12 a 48 horas após a ingestão, à medida que os testes da função hepática se tornam anormais. Podem ocorrer alterações no metabolismo da glucose e acidose metabólica. Em caso de envenenamento grave, a insuficiência hepática pode progredir para encefalopatia, hemorragia, hipoglicemia, edema cerebral e morte. Pode-se desenvolver insuficiência renal aguda com necrose tubular aguda, fortemente sugerida por dores lombares, hematúria e proteinúria, mesmo na ausência de danos hepáticos graves. Foram notificadas arritmias cardíacas e pancreatite.

Tratamento

O tratamento imediato é essencial no tratamento da sobredosagem de paracetamol. Apesar da ausência de sintomas iniciais relevantes, os doentes devem dirigir-se de imediato a um hospital para obter auxílio médico. Os sintomas podem estar limitados a náuseas ou vómitos e podem não refletir a gravidade da sobredosagem ou o risco

de danos nos órgãos. O tratamento deve estar em conformidade com as orientações de tratamento estabelecidas.

O tratamento com carvão ativado deve ser considerado se a sobredosagem tiver ocorrido num período de 1 hora. A concentração plasmática de paracetamol deve ser medida 4 horas ou mais após a ingestão (as concentrações anteriores não são fiáveis).

O tratamento com N-acetilcisteína pode ser utilizado até 24 horas após a ingestão de paracetamol, no entanto, o efeito protetor máximo obtém-se até 8 horas após a ingestão. A eficácia do antídoto diminui significativamente após este período.

Se necessário, o doente deve receber N-acetilcisteína por via intravenosa, de acordo com o esquema de dosagem estabelecido. Se não ocorrerem vômitos, a metionina por via oral poderá ser uma alternativa adequada para áreas remotas, fora do hospital.

Os doentes que apresentem disfunção hepática grave após 24 horas em relação à ingestão devem ser tratados de acordo com as orientações estabelecidas.

#### Ibuprofeno

Em crianças, a ingestão de mais de 400 mg/kg de ibuprofeno pode provocar sintomas. Em adultos, o efeito de resposta à dose é menos evidente.

A semivida em sobredosagem é de 1,5 a 3 horas.

#### Sintomas

A maior parte dos doentes que tenham ingerido quantidades clinicamente significativas de AINEs desenvolverá apenas náuseas, vômitos, dores epigástricas ou, mais raramente, diarreia. Além disso, existe a possibilidade de acúfenos, dor de cabeça e hemorragia gastrointestinal. Em caso de envenenamento mais grave, verifica-se toxicidade no sistema nervoso central, manifestando-se sob a forma de sonolência, ocasionalmente, excitação e desorientação ou coma. Ocasionalmente, os doentes podem desenvolver convulsões. Em caso de envenenamento grave, pode ocorrer acidose metabólica e o tempo de protrombina/INR pode prolongar-se, provavelmente devido à interferência com as ações dos fatores de coagulação circulantes. Pode ocorrer insuficiência renal aguda e danos hepáticos caso exista desidratação coincidente. A exacerbação da asma é possível no caso dos doentes asmáticos.

#### Tratamento

O tratamento deve ser sintomático, de suporte e incluir a manutenção de vias respiratórias desimpedidas e a monitorização dos sinais cardíacos e vitais até à estabilização. A administração de carvão ativado por via oral deve ser considerada caso o doente se apresente num período de 1 hora após a ingestão de uma quantidade potencialmente tóxica. As convulsões, caso sejam frequentes ou prolongadas, devem ser tratadas com diazepam ou lorazepam por via intravenosa. Devem ser administrados broncodilatadores para a asma.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

## 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: produtos anti-inflamatórios e antirreumáticos, não esteroides, derivados do ácido propiônico. Combinações de ibuprofeno, código ATC: M01AE51

As ações farmacológicas do ibuprofeno e do paracetamol diferem no local e no modo de ação. Estes modos de ação complementares são sinérgicos, o que resulta num efeito antinocicetivo e antipirético melhor do que os princípios ativos individuais em monoterapia.

O ibuprofeno é um AINE que demonstrou a sua eficácia nos modelos de inflamação experimentais em animais comuns por inibição da síntese de prostaglandinas. As prostaglandinas sensibilizam os terminais nervosos aferentes nocicetivos a mediadores como a bradicinina. Desta forma, o ibuprofeno desencadeia um efeito analgésico através da inibição periférica da isoenzima ciclo-oxigenase-2 (COX-2) com uma redução subsequente na sensibilização dos terminais nervosos nocicetivos. Também foi demonstrado que o ibuprofeno inibe a migração de leucócitos induzida para áreas inflamadas. O ibuprofeno tem uma ação pronunciada na espinal medula devido, em parte, à inibição da COX. Os efeitos antipiréticos do ibuprofeno são produzidos pela inibição central de prostaglandinas no hipotálamo. O ibuprofeno inibe de forma reversível a agregação plaquetária. Em humanos, o ibuprofeno reduz dores inflamatórias, inchaços e febre.

Dados experimentais sugerem que o ibuprofeno pode inibir o efeito de doses baixas de ácido acetilsalicílico sobre a agregação plaquetária quando administrados de modo concomitante. Num estudo, quando foram tomadas doses individuais de ibuprofeno 400 mg nas 8 h anteriores ou nos 30 min posteriores à administração de ácido acetilsalicílico de liberação imediata (81 mg), ocorreu uma diminuição do efeito do ácido acetilsalicílico na formação de tromboxano ou na agregação plaquetária. No entanto, as limitações destes dados e as incertezas acerca da extrapolação dos dados ex vivo para a situação clínica implicam que não podem ser retiradas conclusões claras para o uso regular de ibuprofeno e não é considerada a ocorrência de nenhum efeito clinicamente relevante para o uso ocasional de ibuprofeno.

O mecanismo de ação exato do paracetamol ainda não está completamente definido, no entanto, existem evidências consideráveis que apoiam a hipótese de um efeito antinocicetivo central. Vários estudos bioquímicos apontam para a inibição da atividade central da COX-2. O paracetamol também pode estimular a atividade de vias de 5-hidroxitriptamina (serotonina) descendentes que inibem a transmissão de sinais nocicetivos na espinal medula. As evidências demonstraram que o paracetamol é um inibidor muito fraco de isoenzimas COX-1 e 2 periféricas.

O ibuprofeno/paracetamol é especialmente adequado para dores que exijam um maior alívio da dor do que o ibuprofeno 400 mg ou o paracetamol 1000 mg em monoterapia, bem como um alívio mais rápido da dor do que o ibuprofeno.

Foram realizados estudos aleatorizados, em dupla ocultação e controlados por placebo com a combinação utilizando um modelo de dor aguda pós-operatória, nomeadamente o de dor de dentes. Os estudos demonstram que:

Os comprimidos revestidos por película de 200 mg/500 mg de ibuprofeno/paracetamol proporcionam um alívio da dor mais eficaz do que o paracetamol 1000 mg ( $p < 0,0001$ ).

A duração da analgesia foi significativamente maior para os comprimidos revestidos por película de 200 mg/500 mg de ibuprofeno/paracetamol (8,4 horas) em comparação com os de paracetamol 500 mg (4 horas,  $p < 0,0001$ ) ou 1000 mg (5,2 horas,  $p < 0,0001$ ).

A avaliação global do medicamento do estudo por parte dos participantes demonstrou níveis elevados de satisfação, com 88,0% a classificar os comprimidos revestidos por película de 200 mg/500 mg de ibuprofeno/paracetamol como "bons", "muito bons" ou "excelentes" no alívio da dor. O medicamento de combinação fixa teve um desempenho significativamente melhor do que o ibuprofeno 200 mg e o paracetamol 500 mg e 1000 mg ( $p < 0,0001$  em todos os casos).

Uma dose de um comprimido revestido por película de 200 mg/500 mg de ibuprofeno/paracetamol proporciona um alívio da dor mais eficaz do que uma combinação de 1000 mg de paracetamol/30 mg de fosfato de codeína ( $p = 0,0001$ ) e demonstrou não ser inferior a uma combinação de 400 mg de ibuprofeno/25,6 mg de fosfato de codeína.

Os comprimidos revestidos por película de 200 mg/500 mg de ibuprofeno/paracetamol têm um início de ação rápido com "alívio da dor perceptível confirmado", alcançado numa mediana de 15,6 minutos (dose de 1 comprimido) ou 18,3 minutos (dose de 2 comprimidos), o que é mais rápido do que nos casos do ibuprofeno 200 mg (30,1 minutos,  $p < 0,001$ ), do ibuprofeno 400 mg (23,8 minutos,  $p = 0,0001$ ) e do paracetamol 500 mg (23,7 minutos,  $p = 0,0001$ ). Foi alcançado um "alívio significativo da dor" para este medicamento numa mediana de 39,3 minutos (dose de 1 comprimido) ou 44,6 minutos (dose de 2 comprimidos), sendo significativamente mais rápido do que nos casos do ibuprofeno 200 mg (80,0 minutos,  $p < 0,0001$ ), do ibuprofeno 400 mg (70,5 minutos,  $p = 0,0001$ ), do paracetamol 500 mg (50,4 minutos,  $p = 0,001$ ) e do paracetamol 1000 mg (45,6 minutos,  $p < 0,05$ ).

Foram realizados outros estudos aleatorizados, em dupla ocultação e controlados por placebo com a combinação utilizando um modelo de dor aguda pós-operatória, nomeadamente o de dor de dentes. Os estudos demonstram que:

Os comprimidos revestidos por película de 200 mg/500 mg de ibuprofeno/paracetamol proporcionam um alívio da dor mais eficaz do que o paracetamol 1000 mg ( $p < 0,0001$ ) e o ibuprofeno 400 mg ( $p < 0,05$ ).

A duração da analgesia foi significativamente maior para os comprimidos revestidos por película de 200 mg/500 mg de ibuprofeno/paracetamol (9,1 horas) em comparação com os de paracetamol 500 mg (4 horas) ou 1000 mg (5,2 horas).

A avaliação global do medicamento do estudo por parte dos participantes demonstrou níveis elevados de satisfação, com 93,2% a classificar o medicamento como "bom", "muito bom" ou "excelente" no alívio da dor. O medicamento de combinação fixa teve um desempenho significativamente melhor do que o paracetamol 1000 mg ( $p < 0,0001$ ).

Foi realizado outro estudo clínico aleatorizado, em dupla ocultação e controlado com comprimidos revestidos por película de 200 mg/500 mg de ibuprofeno/paracetamol no tratamento de dor crónica nos joelhos. O estudo demonstrou que:

Os comprimidos revestidos por película de 200 mg/500 mg de ibuprofeno/paracetamol proporcionam um alívio da dor mais eficaz do que o paracetamol 1000 mg num tratamento a curto prazo ( $p < 0,01$ ) e num tratamento a longo prazo ( $p < 0,01$ ).

A avaliação global dos comprimidos revestidos por película de 200 mg/500 mg de ibuprofeno/paracetamol por parte dos participantes demonstrou níveis elevados de satisfação, com 60,2% a classificar o medicamento como “bom” ou “excelente” num tratamento a longo prazo para a dor nos joelhos. Os comprimidos revestidos por película de 200 mg/500 mg de ibuprofeno/paracetamol tiveram um desempenho significativamente melhor do que o paracetamol 1000 mg ( $p < 0,001$ ).

Os comprimidos revestidos por película de 200 mg/500 mg de ibuprofeno/paracetamol proporcionam um alívio da dor mais eficaz do que uma combinação de 1000 mg de paracetamol/30 mg de fosfato de codeína ( $p < 0,0001$ ) e uma combinação de 400 mg de ibuprofeno/25,6 mg de fosfato de codeína ( $p = 0,0001$ ).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

O ibuprofeno apresenta uma boa absorção a partir do trato gastrointestinal e encontra-se extensivamente ligado a proteínas plasmáticas. O ibuprofeno difunde-se no líquido sinovial. Os níveis plasmáticos de ibuprofeno dos comprimidos de 200 mg/500 mg de ibuprofeno/paracetamol são detetados a partir de 5 minutos, sendo que a concentração plasmática máxima é alcançada num período de 1 a 2 horas após a ingestão com o estômago vazio. Nos casos em que os comprimidos de 200 mg/500 mg de ibuprofeno/paracetamol foram tomados com alimentos, o pico dos níveis plasmáticos de ibuprofeno foi inferior e teve um atraso mediano de 25 minutos, mas a extensão geral da absorção foi equivalente.

### Biotransformação

O ibuprofeno é metabolizado no fígado em dois metabolitos principais, com a excreção primária a ocorrer através dos rins, desta forma ou através de conjugados principais, em conjunto com uma quantidade mínima de ibuprofeno na forma não alterada. A excreção pelos rins é rápida e completa. A semivida de eliminação é de cerca de 2 horas.

Em estudos limitados, o ibuprofeno aparece no leite materno em concentrações muito baixas.

Não se observaram diferenças significativas no perfil farmacocinético do ibuprofeno nos doentes idosos.

O paracetamol é rapidamente absorvido a partir do trato gastrointestinal. A ligação a proteínas plasmáticas é mínima em concentrações terapêuticas habituais, embora tal varie consoante a dose. Os níveis plasmáticos de paracetamol dos comprimidos de 200 mg/500 mg de ibuprofeno/paracetamol são detetados a partir de 5 minutos, sendo que a concentração plasmática máxima ocorre entre 0,5 a 0,67 horas após a ingestão com o estômago vazio. Nos casos em que os comprimidos de 200 mg/500 mg de ibuprofeno/paracetamol foram tomados com alimentos, o pico

dos níveis plasmáticos de paracetamol foi inferior e teve um atraso mediano de 55 minutos, mas a extensão geral da absorção foi equivalente.

O paracetamol é metabolizado no fígado e excretado na urina, principalmente na forma de glucoronídeo e conjugados sulfatados, com cerca de 10% na forma de conjugados com glutatona. Menos de 5% é excretado na forma não alterada de paracetamol. A semivida de eliminação é de cerca de 3 horas.

Após sobredosagem com paracetamol, é possível que se acumule um metabolito hidroxilado minoritário, que é habitualmente produzido em quantidades muito baixas por oxidasas de função mista no fígado e se detoxifica mediante conjugação com glutatona hepática, provocando danos hepáticos.

Não se observaram diferenças significativas no perfil farmacocinético do paracetamol nos doentes idosos.

Os perfis farmacocinéticos e de biodisponibilidade do ibuprofeno e do paracetamol tomados sob a forma deste medicamento não são alterados quando tomados em combinação como uma dose individual ou repetida.

Este medicamento é formulado através de uma tecnologia que liberta ibuprofeno e paracetamol em simultâneo, para que os princípios ativos proporcionem um efeito combinado.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

O perfil de segurança toxicológica do ibuprofeno e do paracetamol foi estabelecido em experiências com animais e com humanos numa experiência clínica extensiva. Não existem novos dados pré-clínicos pertinentes para o prescritor que complementem os dados já apresentados neste Resumo das Características do Medicamento.

Paracetamol: não estão disponíveis estudos convencionais que utilizem as normas atualmente aceites para a avaliação da toxicidade na reprodução e desenvolvimento.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Amido de milho

Crospovidona (tipo A) (E1202)

Sílica, anidra coloidal (E551)

Povidona K-30 (E1201)

Amido, pré-gelificado (milho)

Talco (E553b)

Ácido esteárico (50)

Película de revestimento

Álcool polivinílico (E1203)

Talco (E553b)

Macrogol 3350 (E1521)

Dióxido de titânio (E171)

#### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

#### 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

Blisters de alumínio/PVC/PVDC em embalagens com 10, 12, 16 ou 20 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

BGP Products, Unipessoal 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: 5787619 – 20 comprimidos revestido por película, 200 mg + 500 mg,  
blisters de  
Alu-PVC/PVDC

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

Data da primeira autorização: 21 de maio de 2020

### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

01/2021