



SPIDUFEN®

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

Bula do Profissional da Saúde





I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Spidufen®
ibuprofeno arginina

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido 770 mg: Embalagens com 6, 10, 20, 30 e 90 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Comprimido revestido de 770 mg (equivalente a 400 mg de ibuprofeno e 370 mg de arginina):

Cada comprimido contém:

ibuprofeno arginina.....770 mg*

Excipientes: bicarbonato de sódio, crospovidona, estearato de magnésio, hipromelose, sacarose, dióxido de titânio e macrogol 4000..... q.s.p 1 comprimido revestido.

Conteúdo de sacarose por comprimido revestido: 16,7 mg.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Spidufen® é indicado para alívio da dor leve ou moderada causada por: cefaleia, nevralgias, dismenorrea, pós-cirúrgico dental e dores dentárias, musculares e traumáticas, bem como febre e tratamento sintomático da gripe.

2. RESULTADO DE EFICÁCIA

O ibuprofeno é um anti-inflamatório não esteroide (AINE) amplamente utilizado, com eficácia comprovada nas ações analgésica, anti-inflamatória e antipirética, apresentando boa tolerabilidade em adultos e crianças. A avaliação global dos trabalhos publicados indica que o ibuprofeno é um medicamento seguro e eficaz para o tratamento de dor leve ou moderada, estados inflamatórios e febre em considerável porcentagem da população ¹.

Spidufen® associa o ibuprofeno à arginina, resultando em uma formulação com absorção mais rápida e biodisponibilidade aumentada. Essa combinação confere um início de ação mais precoce e intenso nas propriedades terapêuticas do ibuprofeno².

Eficácia analgésica

A eficácia analgésica do ibuprofeno arginina foi pesquisada e demonstrada em diversos estudos clínicos controlados e abertos em vários tipos de dor, tais como na dor pós-operatória dentária, dor aguda e pós-cirúrgica (ortopédica, ginecológica/obstétrica), na cefaleia, na dor osteoarticular, na dismenorrea e na dor de etiologia diversa.

Dor pós-cirúrgica

O modelo de dor pós-exodôntica, originalmente descrito por Cooper e Beaver, está bem estabelecido como de comprovada sensibilidade para a avaliação de analgésicos. **Spidufen®** foi bem avaliado dentro deste contexto em vários estudos clínicos duplo-cegos, randomizados e comparativos, demonstrando sempre boa atividade terapêutica ^{3,4,5,6,7,8,9,10}, com índices de eficácia de 83,7% na dose de 400 mg, enquanto com o ibuprofeno sem arginina estes índices atingiram 63% (p<0,05).

O ibuprofeno arginina determinou melhora da dor em um tempo mais rápido, de 16 a 24 minutos, em relação ao ibuprofeno sozinho; a tolerabilidade foi similar para ambos os grupos de tratamento.

O ibuprofeno arginina foi avaliado de forma comparativa à dipirona e ao sulfato de morfina intramuscular, em pacientes submetidos à artroplastia ^{11,12}.

Cefaleia migrânea

A eficácia de **Spidufen®** no tratamento da cefaleia, foi demonstrada em estudos randomizados, controlados, comparativos e duplo-cegos com doses que variam de 200 a 600 mg ^{13,14}. Os resultados sempre mostraram redução estatisticamente significativa da intensidade da dor após 1, 2, 4 e 6 horas da administração da medicação ¹⁵⁻¹⁷.

Dismenorrea primária

O racional do uso de anti-inflamatórios não-esteroides no tratamento da dismenorrea primária tem base no próprio mecanismo de ação desse grupo de fármacos. Foi relatado melhor índice de risco/benefício com o ibuprofeno em uma metanálise com 2987 pacientes tratados com diversos AINEs ¹⁸. A eficácia e segurança do ibuprofeno arginina foram avaliadas em um estudo aberto com 1093 pacientes, utilizando uma dose inicial de 600 mg, seguida da mesma dose a cada 6 horas, até um total de 2400 mg/dia ¹⁹. Os resultados mostraram melhora significativa na dor 15 minutos após o início da terapia em comparação com os valores basais (p<0,001). Aos 15 e 30 minutos o percentual de pacientes com redução acentuada da intensidade da dor foi de 82,2% e 97,6% respectivamente, demonstrando que o ibuprofeno arginina é eficaz, rápido e seguro no tratamento da dismenorrea primária. A melhora significativa da dor foi obtida mais precocemente com ibuprofeno arginina 400 mg do que com qualquer das doses de ibuprofeno racêmico (32 a 36 min) ²⁰⁻²².

Dor articular

A atividade analgésica do ibuprofeno arginina granulado 400 mg foi comparada à do ibuprofeno 400 mg em comprimidos em 30 pacientes com artralgia, em estudo de dose única, duplo-cego, cruzado, junto com a avaliação farmacocinética ²³. As médias das somas das diferenças dos escores de intensidade da dor (SPID) foram 4,87±0,41 para o ibuprofeno arginina e 3,87±0,28 para os comprimidos de ibuprofeno convencional, demonstrando melhor atividade analgésica, significativa do ponto de vista estatístico (p<0,01), já aos 30 minutos após a administração. Em complemento, ficou comprovada uma relação entre a rapidez e a extensão da absorção de ibuprofeno arginina granulado com a precocidade e a intensidade dos efeitos analgésicos obtidos ^{24,25}.

Resultados semelhantes foram reportados por Girola²⁴ e por Marini²⁵ em estudos comparativos com o ibuprofeno convencional ou placebo. De modo geral, 400 mg de ibuprofeno arginina exerceram ação analgésica significativamente superior tanto em termos de intensidade total como em termos de rapidez de início.

Dores de diversas etiologias

Estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, comparado com placebo, envolvendo 316 pacientes, que comprovou a eficácia analgésica de uma dose única do ibuprofeno arginina 400 mg nas dores de diversas etiologias, mostrou que no grupo do ibuprofeno arginina, o intervalo sem medicação foi o dobro do encontrado no grupo do placebo (421 ± 55 min e 217 ± 23 min, respectivamente), e que com ibuprofeno arginina utilizou-se menor quantidade de medicação de resgate (35 e 52%, respectivamente)²⁶.

Eficácia antitérmica

A eficácia antitérmica do ibuprofeno foi pesquisada e demonstrada em diversos estudos clínicos principalmente com crianças com febre de etiologia variada, e foi considerada similar à do acetaminofeno (paracetamol) e à da aspirina. Em estudo comparativo com o acetaminofeno, os índices de redução foram, respectivamente, de 68,8% e 35,5%²⁷.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O ibuprofeno é um medicamento analgésico e anti-inflamatório, com considerável atividade antipirética.

O ibuprofeno é o primeiro derivado ácido fenilpropionico. É inibidor da prostaglandina sintetase com propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias. A atividade analgésica é do tipo não-narcótica.

Como ocorre com outros anti-inflamatórios não esteroides, o mecanismo de ação do ibuprofeno é ligado a inibição reversível da enzima ciclooxigenase (COX), responsável pela conversão do ácido araquidônico em endoperoxídeos cíclicos, reduzindo a síntese de tromboxanos (TXA₂), prostaciclina (PGI₂) e prostaglandina (PG).

Os experimentos indicam que o ibuprofeno pode inibir os efeitos de ácido acetilsalicílico (AAS) em doses baixas sobre agregação plaquetária quando os medicamentos são administrados concomitantemente. Em um estudo, após a administração de uma única dose de 400 mg de ibuprofeno, tomado em até 8 horas antes ou após 30 minutos da administração de AAS (81 mg), é verificada diminuição do efeito de AAS sobre a formação de tromboxano e a agregação plaquetária. Embora a exiguidade de dados e a incerteza relativa a outras aplicações em situação clínica não excluam que o uso continuado de ibuprofeno pode reduzir o efeito cardioprotetor de baixas doses de ácido acetilsalicílico, não há efeitos clinicamente relevantes com o uso ocasional de ibuprofeno.

Farmacocinética

Absorção: o ibuprofeno (derivado do ácido fenilpropionico) é um composto racêmico no qual o enantiômero S⁽⁺⁾ tem quase toda a atividade farmacológica.

A presença de um aminoácido básico como a arginina permite a solubilização do ibuprofeno e garante uma rápida absorção do componente ativo após a administração oral.

Experiências com humanos demonstraram que **Spidufen**[®] permite, em comparação às formas farmacêuticas tradicionais de ibuprofeno, uma absorção mais rápida (o pico das concentrações é mais precoce), com biodisponibilidade plasmática significativamente mais elevada na primeira hora posterior à administração do fármaco.

De fato, o pico da concentração plasmática é atingido aproximadamente de 15 a 30 minutos e os níveis plasmáticos são evidenciados de 5 a 10 minutos após a administração oral. Esse aspecto é vantajoso especialmente para as condições clínicas (ex.: dor intensa) nas quais é preferível um efeito analgésico particularmente rápido.

Distribuição: após a absorção, o ibuprofeno se distribui lentamente no líquido sinovial e é distribuído através do compartimento plasmático. A ligação das proteínas plasmáticas, principalmente com albumina, é de 99%.

Metabolismo: a fonte principal do metabolismo é o fígado, no qual o ibuprofeno é convertido pela hidroxilação e carboxilação do grupo isobutil em metabólitos inativos.

Eliminação: a eliminação de ibuprofeno é prevalentemente renal sob a forma de metabólitos inativos. A meia-vida de ibuprofeno é em cerca de 1 a 2 horas. A administração de **Spidufen**[®] não evidenciou fenômenos de acúmulo do medicamento ou seus metabólitos e a excreção é praticamente completa após 24 horas.

Dados pré-clínicos de segurança

Estudos relativos à validação da toxicidade pré-clínica subcrônica e crônica em experimento em animais demonstraram lesões e ulcerações do trato gastrointestinal. Estudos em ratos e camundongos não comprovaram efeitos carcinogênicos do ibuprofeno. Com relação à toxicidade para reprodução e desenvolvimento, ibuprofeno inibe a ovulação em coelhos hCG-estimulados e piora a implantação em diferentes espécies animais (coelhos, ratos e camundongos). Estudos de toxicidade reprodutiva conduzidos em ratos e coelhos demonstraram que o ibuprofeno atravessa a placenta; para doses tóxicas maternas, foi observado aumento da incidência de malformações (por exemplo: defeito septal ventricular). Além disso, um aumento de incidência de várias malformações, inclusive cardiovasculares, foi relatado em animais aos quais foram administrados inibidores da síntese das prostaglandinas, durante o período organogênico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Spidufen[®] não deve ser utilizado se o paciente apresentar hipersensibilidade ao princípio ativo ibuprofeno arginina ou a qualquer um dos excipientes; reações de hipersensibilidade (ex.: broncoespasmo, asma, rinite, angioedema ou urticária) em resposta ao ácido acetilsalicílico (AAS) ou a outros medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais; histórico de sangramento ou perfuração gastrointestinal relacionado a tratamento anterior com anti-inflamatórios não esteroidais; úlcera/hemorragia péptica ativa ou histórico de recorrência (dois ou mais episódios de ulceração ou sangramento); outro sangramento ativo, como vascular cerebral ou colite ulcerosa; sinais de insuficiência hepática ou renal grave; sinais de insuficiência cardíaca grave não controlada (NYHA Classe IV); diátese hemorrágica.

Spidufen[®] é contraindicado durante o terceiro trimestre de gravidez.

Este produto contém ibuprofeno, que pode causar reações alérgicas, como a asma, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Este medicamento não deve ser utilizado por pacientes que tenham úlcera estomacal.

Este medicamento é contraindicado em caso de suspeita de dengue, pois pode aumentar o risco de sangramentos.

O tratamento com este medicamento por mais de 7 dias aumenta o risco de ocorrência de graves efeitos renais, cardiovasculares e gastrointestinais.

Este medicamento não deve ser utilizado por menores de 12 anos sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.



Atenção: Contém o corante dióxido de titânio.

Atenção: Contém sacarose. Deve ser usado com cautela por portadores de Diabetes.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com insuficiência de sacarose-isomaltase.

Este medicamento contém 82,7 mg de sódio/comprimido, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

Categoria de risco: C (1º e 2º trimestres de gravidez) e D (3º trimestre de gravidez).

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os efeitos indesejados de **Spidufen®** podem ser minimizados com o uso da menor dose eficaz e com a menor duração de tratamento possível, necessárias para controle dos sintomas.

Efeitos cardiovasculares e cerebrovasculares

Um monitoramento adequado e instruções corretas são necessários para pacientes com histórico de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca congestiva leve à moderada, pois **Spidufen®** em associação ao tratamento de anti-inflamatórios não esteroides (AINES), apresentou retenção de líquidos, edema e hipertensão.

Estudos clínicos sugerem que o uso de ibuprofeno arginina especialmente em dose elevada (2400 mg/dia) pode estar associado com pequena elevação do risco de eventos tromboembólicos arteriais (ex.: infarto do miocárdio ou AVC). Em geral, estudos epidemiológicos não sugerem que doses baixas de ibuprofeno arginina (≤ 1200 mg/dia) estejam associadas a maior risco de eventos tromboembólicos arteriais.

Os pacientes com hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva (classificação NYHA II-III), cardiopatia isquêmica estabelecida, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular devem ser tratados com ibuprofeno apenas após avaliação cuidadosa e altas doses (2400 mg/dia) devem ser evitadas. Considerações também devem ser feitas antes de se iniciar um tratamento de longa duração em pacientes com fatores de risco para eventos cardiovasculares (ex.: hipertensão, hiperlipidemia, *diabetes mellitus*, tabagismo), em particular se forem necessárias altas doses de ibuprofeno arginina.

Foram relatados casos de síndrome de *Kounis* em pacientes tratados com **Spidufen®**. Esta síndrome se caracteriza por sintomas cardiovasculares secundários a uma reação alérgica ou de hipersensibilidade associada à constrição das artérias coronárias, que pode levar ao infarto do miocárdio.

Efeitos gastrointestinais

O uso de **Spidufen®** com outros AINES, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX-2), deve ser evitado. Pacientes em tratamento com medicamentos que aumentam o risco de ulceração ou sangramento, como corticosteroides orais, anticoagulantes (por exemplo, varfarina), inibidores seletivos da recaptação de serotonina ou agentes antiplaquetários, como o AAS, devem ser monitorados com cautela. Caso ocorra hemorragia ou ulceração gastrointestinal durante o uso de **Spidufen®** o tratamento deve ser interrompido imediatamente. A administração de AINES exige cautela em pacientes com histórico de doenças gastrointestinais, como colite ulcerativa e doença de *Crohn*, pois essas condições podem ser agravadas. Pacientes com histórico de toxicidade gastrointestinal, especialmente os idosos, devem informar qualquer sintoma abdominal incomum (em especial sinais de sangramento), sobretudo nas fases iniciais do tratamento.

Reações cutâneas graves

O uso de **Spidufen®** deve ser interrompido em caso de erupções cutâneas, lesão de mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Foram relatadas reações adversas cutâneas graves, algumas delas fatais, como dermatite esfoliativa, eritema multiforme, síndrome de *Stevens-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica, reação medicamentosa com eosinofilia, sintomas sistêmicos (síndrome de DRESS) e pustulose exantemática generalizada aguda. A maioria das reações ocorreu no primeiro mês de uso do ibuprofeno. **Spidufen®** deve ser descontinuado imediatamente, aos primeiros sinais ou sintomas sugestivos dessas reações cutâneas graves, e um tratamento alternativo deve ser considerado.

Mascaramento de sintomas de infecções subjacentes

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

Outros efeitos

Pode ocorrer broncoespasmo em pacientes com histórico de asma brônquica ou doença alérgica.

Deve ser adotada cautela em pacientes com desidratação importante.

O risco do tratamento a longo prazo com analgésicos é cefaleia e nefropatia analgésica.

Deve-se ter cuidado com pacientes com lúpus eritematoso sistêmico ou outras doenças do colágeno.

Caso ocorram alterações oculares no decorrer do tratamento com ibuprofeno, deve-se interromper o tratamento e realizar exames oftalmológicos.

AINES podem produzir alteração nos resultados dos testes de função hepática.

É necessário cuidado em pacientes com distúrbios de coagulação e com insuficiência hepática, cardíaca ou renal.

O ibuprofeno pode mascarar sinais objetivos e subjetivos de infecção. Em casos isolados, já foi descrita exacerbação de inflamações infecciosas (ex.: desenvolvimento de fascíte necrosante) em conexão temporal com o uso de AINES. Portanto, o tratamento com ibuprofeno em pacientes com infecção deve ser realizado com cuidado.

Há alguma evidência de que medicamentos que inibem a síntese da prostaglandina/ciclooxigenase podem causar diminuição da fertilidade feminina por efeito na ovulação. Esse efeito é reversível com a suspensão do tratamento.

Atenção: Contém o corante dióxido de titânio.

Atenção: Contém sacarose. Deve ser usado com cautela por portadores de Diabetes.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com insuficiência de sacarose-isomaltase.

Este medicamento contém 82,7 mg de sódio/comprimido, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.





Essas informações devem ser consideradas no caso de pacientes que adotam uma dieta pobre em sódio. Pacientes com problemas raros de intolerância hereditária à frutose, má-absorção de glicose e galactose ou insuficiência de sacarose-isomaltose não devem ingerir este produto, pois contém sacarose.

O intervalo entre as doses deve ser de 4 horas. Se uma (ou mais) dose(s) for(em) esquecida(s) é aconselhável tomar a menor dose o mais cedo possível.

Uso em idosos

Em pacientes idosos e pacientes com insuficiência renal, hepática ou cardíaca, as doses devem ser reduzidas.

Pacientes idosos apresentam aumento da frequência de reações adversas aos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) especialmente sangramento gastrointestinal e perfuração, que podem ser fatais.

Sangramento gastrointestinal, ulceração e perfuração, os quais podem ser fatais, foram reportados com o uso de AINES a qualquer momento durante o tratamento, com ou sem sintomas ou história pregressa de eventos gastrointestinal graves. O risco é maior com aumento das doses de AINES em pacientes com histórico de úlcera, principalmente se com perfuração ou hemorragia complicada e em idosos. Esses pacientes devem começar o tratamento na menor dose disponível.

A terapia combinada com agentes protetores (misoprostol ou inibidor da bomba de prótons) deve ser considerada para esses pacientes e, também, para pacientes que necessitam de terapia concomitante com baixa dose de ácido acetilsalicílico ou outros medicamentos que aumentam o risco gastrointestinal.

Uso em adolescentes (de idade maior ou igual a 12 anos a menores de 18 anos)

Há risco de prejudicar a função renal de crianças/adolescentes em desidratação.

Gravidez e lactação

O uso de **Spidufen**[®], a exemplo de qualquer fármaco inibidor da síntese de prostaglandinas pode afetar negativamente a gravidez e o desenvolvimento embrio-fetal. A administração de **Spidufen**[®] deve ser baixa e de curta duração nas mulheres que pretendem engravidar.

A inibição da síntese de prostaglandinas pode afetar de forma adversa a gravidez e/ou o desenvolvimento embrio-fetal. Dados de estudos epidemiológicos levantam a questão de um aumento do risco de aborto e de malformações cardíacas e gastrosquise após o uso de inibidores de síntese de prostaglandinas no início da gravidez. O risco absoluto de malformação cardíaca foi aumentado de menos de 1% a 1,5%. Acredita-se que o risco esteja associado ao aumento da dose e à duração do tratamento. A administração dos inibidores da síntese de prostaglandinas em animais resultou em aumento de perdas pré e pós-implantações e letalidades embrio-fetais. Um aumento da evidência de várias malformações, incluindo defeitos cardiovasculares, foi relatado em animais que recebem inibidores da síntese de prostaglandinas durante o período de organogênese.

A partir da 20ª (vigésima) semana de gravidez, o uso de **Spidufen**[®] pode causar oligohidrâmnios resultantes de disfunção renal fetal. Isto pode ocorrer logo após o início do tratamento e geralmente é reversível após a descontinuação. Além disso, houve relatos de constrição do ducto arterioso após o tratamento no segundo trimestre, a maioria dos quais foi resolvida após a interrupção do tratamento.

A menos que os benefícios esperados para a mãe superem os riscos potenciais para o feto, o uso deste medicamento deve ser evitado nos primeiros seis meses de gravidez. Se **Spidufen**[®] for usado em mulheres que pretendem engravidar ou durante o primeiro e segundo trimestre de gravidez, a dose e duração do tratamento devem ser as menores possíveis, de acordo com a prescrição médica. O monitoramento pré-natal de oligohidrâmnios e da constrição do ducto arterioso devem ser considerados após a exposição a **Spidufen**[®] por vários dias a partir da 20ª (vigésima) semana gestacional. O uso de **Spidufen**[®] deve ser descontinuado se forem observados oligohidrâmnios ou a constrição do ducto arterioso.

Durante o terceiro trimestre de gravidez, todos os inibidores da síntese da prostaglandina podem expor o feto a toxicidade cardiopulmonar (fechamento / constrição prematura dos ductos arteriosos e hipertensão pulmonar) bem como disfunção renal.

Mãe e bebê, no final da gravidez, podem estar expostos a possível prolongamento do tempo de sangramento, um efeito antiagregador que pode ocorrer mesmo depois de poucas doses bem como inibição das contrações uterinas, resultando em trabalho de parto retardado ou prolongado. Consequentemente **Spidufen**[®] é contraindicado durante o terceiro trimestre de gravidez.

Categoria de risco: C (1º e 2º trimestres de gravidez) e D (3º trimestre de gravidez).

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Spidufen[®] e produtos de sua decomposição/metabólitos são excretados no leite materno, mas em doses terapêuticas **Spidufen**[®] não apresentou efeitos em recém-nascidos amamentados. Como ainda não se conhecem efeitos danosos ao bebê, em geral não há necessidade de interromper a amamentação em casos de tratamento de curto prazo, na dose recomendada para febre e dor leve à moderada

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Spidufen[®] pode causar dor de cabeça e vertigens e pode comprometer a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Uma única dose ou o uso a curto prazo do ibuprofeno não justifica a adoção de nenhuma precaução especial. Portanto, **Spidufen**[®] tem mínima influência sobre essas atividades.

Este produto contém ibuprofeno, que pode causar reações alérgicas, como a asma, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Este medicamento não deve ser utilizado por pacientes que tenham úlcera estomacal.

Este medicamento é contraindicado em caso de suspeita de dengue, pois pode aumentar o risco de sangramentos.

O tratamento com este medicamento por mais de 7 dias aumenta o risco de ocorrência de graves efeitos renais, cardiovasculares e gastrointestinais.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Anti-hipertensivos: Os AINES podem reduzir a eficácia dos anti-hipertensivos. O uso concomitante com medicamentos diuréticos (como furosemida e tiazídicos), inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), antagonistas da angiotensina II e betabloqueadores, principalmente em pacientes com comprometimento das funções renais, como os desidratados e os idosos com as funções renais comprometidas, pode resultar em deterioração da função renal, podendo levar à possível insuficiência renal aguda, geralmente reversível. Portanto, a combinação deve ser administrada com cautela, e os pacientes devem ser orientados a se manterem hidratados, e em alguns casos, pode ser necessário o monitoramento das funções renais após o início da terapia concomitante, especialmente em pacientes idosos com comprometimento renal.



O uso concomitante de ibuprofeno com outros AINES, corticosteroides, ácido acetilsalicílico (AAS), inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), *Ginkgo biloba*, anticoagulantes (como a varfarina) e antiagregantes podem aumentar o risco de ulceração ou hemorragia gastrointestinal. Além disso, o uso concomitante de ibuprofeno com AAS pode inibir competitivamente o efeito de baixas doses de AAS na agregação plaquetária, reduzindo seu efeito cardioprotetor em longo prazo.

O tratamento concomitante com zidovudina e ibuprofeno pode aumentar o risco de hematoses e hematomas em pacientes hemofílicos HIV(+). O uso concomitante de ibuprofeno e tacrolimo pode aumentar o risco de nefrotoxicidade devido à redução da síntese renal de prostaglandinas. O ibuprofeno eleva o efeito hipoglicêmico de agentes hipoglicemiantes orais e da insulina. Pode ser necessário um ajuste da dose.

O uso concomitante de AINES com ciclosporina pode levar ao aumento do risco de nefrotoxicidade. O uso concomitante de AINES com quinolonas pode resultar no aumento do risco de convulsões. AINES podem reduzir a excreção de aminoglicosídeos.

Interações farmacocinéticas

O ibuprofeno pode aumentar os níveis plasmáticos de digoxina, fenitoína, lítio e metotrexato.

Os níveis plasmáticos e a exposição de ibuprofeno podem ser aumentados pelo voriconazol, fluconazol e mifepristone.

Interações com exames laboratoriais

O uso de **Spidufen®** pode interagir com a realização de exames laboratoriais em:

- Prolongamento no tempo de sangramento até 1 dia após a descontinuação do tratamento;
- Redução na concentração de glicose no soro;
- Redução no *clearance* de creatinina;
- Redução no hematócrito ou hemoglobina;
- Aumento na ureia, concentração de creatinina no soro e potássio sérico;
- Prova de função hepática (pode haver elevação das transaminases).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Spidufen® é apresentado na forma de comprimidos revestidos brancos, oblongos e vincados unilateralmente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Spidufen® deve ser administrado somente por via oral.

Posologia

Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados utilizando a menor dose eficaz durante o menor período necessário para controlar os sintomas.

Adultos: dores leves ou moderadas; estados febris e gripe; dismenorrea (cólica menstrual): 1 comprimido, 3 vezes ao dia.

Crianças com mais de 12 anos de idade: a dose diária recomendada é de 20 mg/kg dividida em 3 administrações ao dia.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Spidufen® é bem tolerado, mas como qualquer outro medicamento, pode apresentar reações adversas.

As reações adversas são primariamente relacionadas ao efeito farmacológico do ibuprofeno na síntese de prostaglandina.

Os eventos adversos mais comumente reportados são do trato gastrointestinal, desde náusea e dispepsia até eventos graves como sangramento ou ativação de úlcera péptica.

Reações adversas cutâneas graves (SCARs) como dermatite esfoliativa, eritema multiforme, síndrome de *Stevens-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (síndrome de DRESS) e pustulose exantemática generalizada aguda são raramente observadas.

Edema, hipertensão e insuficiência cardíaca foram reportados em associação ao tratamento com AINES.

Estudos clínicos sugerem que o uso de ibuprofeno, particularmente em altas doses (2400 mg/dia), pode estar associado ao pequeno aumento de eventos arteriais tromboembólicos (por exemplo infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral [AVC]).

Os eventos adversos descritos e citados abaixo são aqueles mais frequentes à classe dos anti-inflamatórios:

Reações muito comuns ($\geq 1/10$): diarreia e dispepsia.

Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): dor abdominal, náusea, flatulência, cefaleia, vertigem, distúrbios da pele e *rash* cutâneo.

Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): úlcera péptica, vômito, hemorragia gastrointestinal, melena, gastrite, confusão, sonolência, prurido, urticária, púrpura, angioedema, reações alérgicas, asma, exacerbação da asma, broncoespasmo e dispneia.

Reações raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): perfuração gastrointestinal, constipação, hematemesa, estomatite ulcerativa, colite agravada, doença de *Crohn* agravada, distúrbios de audição, alterações visuais, trombocitopenia, agranulocitose, anemia aplástica, anemia hemolítica, hematuria, distúrbio hepático, alteração da função hepática e anafilaxia.

Reações muito raras ($< 1/10.000$): reações adversas cutâneas graves (SCARs) como eritema multiforme, dermatite esfoliativa, Síndrome de *Stevens-Johnson*, necrólise tóxica epidérmica bem como nefrite intersticial, necrose papilar e insuficiência renal aguda.

As reações com frequência desconhecidas, uma vez que não há como estimar sua frequência com base nos dados disponíveis são: anorexia, anemia, choque anafilático, meningite asséptica, papiledema, insuficiência cardíaca, síndrome de *Kounis*, hipertensão, hipotensão, trombose arterial, irritação na garganta, depressão, reação psicótica, reações fotossensibilidade, edema, lesão hepática, hepatite, icterícia e alterações nos testes de função renal.

A partir de experiência clínica cumulativa, não há diferenças significativas do aspecto clínico quanto à natureza, frequência, gravidade e reversibilidade das reações adversas entre o perfil de segurança de adultos e pacientes pediátricos (na faixa etária aprovada maiores de 12 anos). Se for observada qualquer outra reação não descrita nesta bula, informe seu médico.

Notificação de Evento Adverso

Para a avaliação contínua da segurança do medicamento, é fundamental o conhecimento de seus eventos adversos. Notifique qualquer evento adverso ao SAC Zambon (0800 017 70 11).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.





10. SUPERDOSE

A utilização prolongada de doses superiores às recomendadas ou a superdosagem pode resultar em acidose tubular renal e hipocalcemia. Foram notificados casos de sobredosagem em adultos e em pacientes pediátricos.

Em geral, os sintomas de superdosagem incluem náuseas, dor epigástrica, vômitos (com sangue) e diarreia (com sangue), tonturas, espasmos, nistagmo e diplopia, cefaleias e zumbidos. Em caso de intoxicação grave, podem também ocorrer perturbações da função renal, hipotensão, diminuição da consciência e coma (não é claro se a perturbação da função renal é causada pela intoxicação ou pela hipotensão concomitante).

Em caso de intoxicação grave, pode ocorrer acidose metabólica.

Não existe um antídoto específico para o ibuprofeno. O tratamento inicial indicado é a realização de lavagem gástrica e a correção dos eletrólitos. O estômago deve ser esvaziado e recomenda-se provocar o vômito no paciente. Se o paciente estiver inconsciente, lavagem gástrica e correção de anormalidades eletrolíticas devem ser consideradas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Informe-se também com o SAC Zambon (0800 017 70 11 ou www.zambon.com.br) em casos de dúvidas.

III- DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0084.0148

Responsável Técnica: Juliana Paes de Oliveira - CRF-SP 56.769

Produzido por:

ZAMBON S.p.A.

Via della Chimica, 9 - Vicenza – Itália

Importado e Registrado por:

ZAMBON Laboratórios Farmacêuticos Ltda.

Av. das Nações Unidas, 14.401 – Torre Jequitibá – 9º andar

Vila Gertrudes – São Paulo, SP – CEP: 04794-000

CNPJ: 61.100.004/0001-36

®Marca Registrada

Siga corretamente o modo de usar. Não desaparecendo os sintomas, procure orientação de um profissional de saúde.

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800 0177011

www.zambon.com.br

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 28/11/2025.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ibuprofen. Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (1974-2006).
2. Calanchini A, Gazzaniga A, Ziegler SJ. Pharmakologische und therapeutische Eigenschaften einer neuen Ibuprofen-Formulierung. Therapiewoche Schweiz 1991; 7(8):554-60.
3. Ferrer-Brechner RT, Ganz P. Combination therapy with ibuprofen and methadone for chronic cancer pain. Am J Med 1984; 77(1A):78-83.
4. Laveneziana D. A randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled study to determine the analgesic efficacy of ibuprofen arginine vs. ketorolac i.m. in patients with postoperative pain. ZAMBON Group S.p.A., Relatório de Estudo Interno 7004L6 6D/I01: 19 de julho de 1994.
5. Crosignani PG. A randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled study to determine the analgesic efficacy of ibuprofen arginine vs. ketorolac i.m. in patients with post-caesarean section pain. ZAMBON Group S.p.A., Relatório de Estudo Interno 7004L6 6D/I02: 17 de janeiro de 1994.
6. Crosignani PG. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to determine the time-course of analgesia of ibuprofen arginine in the abortion by suction (Karrmann). ZAMBON Group S.p.A., Relatório de Estudo Interno 7004L6 6D/I04: 17 de janeiro de 1994.
7. Desjardins P, Norris L. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to determine the relative analgesic efficacy and pharmacokinetics of PHZ 136 to commercially available ibuprofen in patients with postoperative dental pain. ZAMBON Group S.p.A., Relatório de Estudo Interno IA-US-03: 11 de abril de 1997.
8. Desjardins P et al. Ibuprofen arginate provides effective relief from postoperative dental apin with a more rapid onset of action than ibuprofen. Eur J Clin Pharmacol 2002; 58(6):387-94.
9. Mansfield M et al. A comparison of ibuprofen arginine with morphine sulphate for pain relief after orthopaedic surgery. Eur J Anaesthesiol 1996;13:492-7.
10. Pagnoni B et al. Clinical efficacy of ibuprofen arginine in the management of postoperative pain associated with suction termination of pregnancy. Clin Drug Invest 1996; 11(suppl 1):27-32.
11. Glynn C. A randomized, double-blind, double-dummy, parallel group study to assess the analgesic efficacy of ibuprofen arginine (PHZ 136) vs. morphine i.m. in patients with postoperative pain following orthopaedic surgery. ZAMBON Group S.p.A., Relatório de Estudo Interno 7004L6 6DGB01: 25 de julho de 1994.
12. Coriat P. A randomised, double-blind, double-dummy, parallel group study to assess the analgesic efficacy of ibuprofen arginine (PHZ 136) vs. morphine (i.m.) in patients with postoperative pain following orthopaedic surgery. ZAMBON Group S.p.A., Relatório de Estudo Interno 7004L6 6DF01: 20 de janeiro de 1995.



13. 1990 Mehlich DR. A randomized, parallel, double-blind, placebo-controlled study to determine the onset of action of PHZ 136 and Motrin® IB in patients with acute muscle-contraction (tension) headache. ZAMBON Group S.p.A., Relatório de Estudo Interno IA-US-09:17 de setembro de 1997.
14. Schwartz B, Smith DA. A randomized, parallel, double-blind, placebo-controlled study to determine the onset of action of PHZ 136 and Motrin® IB in patients with acute muscle-contraction (tension) headache. ZAMBON Group S.p.A., Relatório de Estudo Interno IA-US-17: 17 de setembro de 1997.
15. Sandrini G et al. Pilot clinical trial with a new formulation of ibuprofen (ibuprofen arginina) in the treatment of migraine without aura. *Funct Neurol* 1994; 9(Suppl 2):41-7.
16. Sandrini G et al. A new formulation of ibuprofen (ibuprofen-arginine) in the treatment of migraine. A placebo-controlled clinical trial. *New Advances Headache Res* 1994; 4:153-7.
17. Sandrini G et al. Effectiveness of ibuprofen-arginine in the treatment of acute migraine attacks. *Int J Clin Pharmacol* 1998; 18(3):145-50.
18. Zhang WY, Po ALW. Efficacy of minor analgesics in primary dysmenorrhoea: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:780-9.
19. Castelo-Branco C et al. Efficacy and safety of ibuprofen arginine in the treatment of primary dysmenorrhoea. *Clin Drug Invest* 2004; 24(7):385-93.
20. Mehlich DR. A randomized, cross-over, double-blind, placebo-controlled study to determine the onset of action of PHZ 136 and Motrin® IB in patients with lower abdominal cramp-like menstrual pain due to primary dysmenorrhea. ZAMBON Group S.p.A., Relatório de Estudo Interno IA-US-12: 17 de setembro de 1997.
21. Sundwall D, Stacey J, Barton S. A randomized, cross-over, double-blind, placebo-controlled study to determine the onset of action of PHZ 136 and Motrin® IB in patients with lower abdominal cramp-like menstrual pain due to primary dysmenorrhea. ZAMBON Group S.p.A., Relatório de Estudo Interno IA-US-13: 17 de setembro de 1997.
22. McMahon FG. A randomized, parallel, double-blind, double-dummy, placebo-controlled study to determine the onset of antipyretic activity of PHZ 136 and Motrin® IB in subjects with induced fever. ZAMBON Group S.p.A., Relatório de Estudo Interno IA-US-14:17 de setembro de 1997.
23. Ceppi Monti N et al. Activity and pharmacokinetics of a new oral dosage form of soluble ibuprofen. *Arzneim – Forsch/ Drug Res* 1992; 42(1):556-9.
24. Girola M. Clinical evaluation of the preparation PHZ 136 sachets. ZAMBON Group S.p.A., Relatório de Estudo Interno: 06 de abril de 1987.
25. Marini U. Evaluation of ibuprofen analgesic activity. ZAMBON Group S.p.A., Relatório de Estudo Interno: 14 de junho de 1988.
26. Tiengo M et al. Studio dell'attività analgesica e tollerabilità di ibuprofene arginina 400 mg granulare somministrato in singola dose e digiuno in pazienti con dolore di diversa etiologia. Studio clinico controllato vs. placebo. ZAMBON Group S.p.A., Relatório de Estudo Interno IA-I-04-93: 5 de fevereiro de 1995.
27. Figueras Nadal C et al. Effectiveness and tolerability of ibuprofen-arginine versus paracetamol in children with fever of likely infectious origin. *Acta Paediatr* 2002;91(4):383-90.

BPSSPICOM770V13

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE TEXTO DE BULA

DADOS DA SUBMISSÃO ELETRÔNICA			DADOS DA PETIÇÃO/NOTIFICAÇÃO QUE ALTERA BULA				DADOS DAS ALTERAÇÕES DE BULAS		
Data do Expediente	Nº de Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº de Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/03/2022	0884141/22-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 (Inclusão Inicial Comprimidos Revestidos)	-	-	-	-	Inclusão inicial	BPSSPICOM770V1	Comprimidos Revestidos
12/05/2022	2716509/22-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/11/2021	4655648/21-0	Medicamentos e Insumos Farmacêuticos - (Alteração na AFE) de INDÚSTRIA do produto - ENDEREÇO DA SEDE	03/03/2022	III- DIZERES LEGAIS	BPSSPICOM770V2	Comprimidos Revestidos
18/10/2022	4833749/22-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	III- DIZERES LEGAIS Apresentações	BPSSPICOM770V3	Comprimidos Revestidos
09/12/2022	5035749/22-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	III- DIZERES LEGAIS	BPSSPICOM770V4	Comprimidos Revestidos
26/01/2023	0080515/23-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	Apresentações	BPSSPICOM770V5	Comprimidos Revestidos
14/02/2023	0149693/23-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	08/02/2023	0130997/23-8	11011 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento	08/02/2023	III- DIZERES LEGAIS	BPSSPICOM770V6	Comprimidos Revestidos
21/12/2023	1456406/23-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	15/09/2023	0981579/23-0	Medicamentos e Insumos Farmacêuticos - (Alteração na AFE) de INDÚSTRIA do produto - ENDEREÇO DA SEDE	12/12/2023	4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	BPSSPICOM770V7	Comprimidos Revestidos

							III- DIZERES LEGAIS		
04/03/2024	0261436/24-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	BPSSPICOM770V8	Comprimidos Revestidos
24/07/2024	1032158/24-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/07/2024	1000211/24-1	11011 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento	23/07/2024	4. CONTRAINDICAÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS III- DIZERES LEGAIS	BPSSPICOM770V9	Comprimidos Revestidos
07/10/2024	1375792/24-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/10/2024	1344450/2-46	11011 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento	01/10/2024	APRESENTAÇÕES III- DIZERES LEGAIS	BPSSPICOM770V10	Comprimidos Revestidos
16/10/2024	1421992/24-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 10. SUPERDOSE	BPSSPICOM770V11	Comprimidos Revestidos
22/09/2025	1256116/25-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	BPSSPICOM770V12	Comprimidos Revestidos
28/11/2025	Informação incluída após notificação	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	Correções textuais	BPSSPICOM770V13	Comprimidos Revestidos



SPIDUFEN®

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

Bula do Profissional da Saúde





I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Spidufen®
ibuprofeno arginina

APRESENTAÇÕES

Granulado sabor damasco para solução oral 770 mg; Embalagem com 10 envelopes de 3 g.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Granulado para solução oral 770 mg (equivalente a 400 mg de ibuprofeno e 370 mg de arginina)

Cada envelope com 3 g de granulado contém:

ibuprofeno arginina 770 mg

Excipientes: bicarbonato de sódio, sacarina sódica, aspartame, sacarose e aroma de damasco. q.s.p. 3 g

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Spidufen® 770 mg é indicado para alívio da dor leve ou moderada causada por: cefaleia, nevralgias, dismenorrea (cólica menstrual), pós-cirúrgico dental e dores dentárias, musculares e traumáticas bem como durante afebre e tratamento sintomático da gripe.

2. RESULTADO DE EFICÁCIA

A eficácia analgésica do ibuprofeno arginina foi pesquisada e demonstrada em diversos estudos clínicos controlados e abertos em vários tipos de dor. O ibuprofeno arginina foi avaliado de forma comparativa à dipirona intramuscular, demonstrando eficácia analgésica semelhante na dor pós-operatória de artroplastia de quadril (De Miguel Rivero C, e cols, 1997). Também foi comparado ao sulfato de morfina intramuscular, demonstrando que a analgesia promovida pelo ibuprofeno arginina é clinicamente indistinguível da morfina na dose de 5 a 10 mg intramuscular, em pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas (Mansfield M, cols., 1996).

A eficácia de **Spidufen®** no tratamento da cefaleia foi demonstrada em estudo randomizado, controlado e duplo-cego com a dose de 400 mg. Os resultados mostraram redução estatisticamente significativa da intensidade da dor após 1, 2, 4 e 6 horas da administração da medicação (Sandrini G. e cols., 1998).

Em outro estudo, setenta pacientes submetidos à remoção de terceiros molares retidos foram distribuídos aleatoriamente para receber, 4 horas após a cirurgia, uma única dose oral de 400 mg de ibuprofeno arginina ou 550 mg de naproxeno. Houve redução estatisticamente significativa nos níveis de dor, de forma mais rápida com o ibuprofeno arginina. A diferença da intensidade da dor durante 60 minutos mostrou-se significativamente maior com o ibuprofeno arginina do que com o naproxeno. Uma supressão completa da dor em 60 minutos após a medicação foi obtida em 12/28 pacientes (42,9%) do grupo de ibuprofeno arginina e de 5/32 pacientes (15,6%) no grupo tratado com o naproxeno, respectivamente ($p = 0,04$). A avaliação global dos medicamentos pelos pacientes mostrou mais eficácia com ibuprofeno do que o naproxeno (Polati, e cols, 1998).

Em um estudo duplo-cego realizado com 500 pacientes com dor dental pós-operatória, que comparou o ibuprofeno arginina com ibuprofeno convencional, os resultados demonstraram que o ibuprofeno arginina proporcionou analgesia eficaz e segura e foi superior ao ibuprofeno convencional, tanto no alívio da dor, como também no tempo para o início do alívio da dor. Os pacientes tratados com ibuprofeno arginina classificaram a sua eficácia global como mais elevada e mais rápida do que os pacientes tratados com ibuprofeno convencional. Os eventos adversos foram semelhantes nos dois grupos (Mehlisch, e cols, 2002).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O ibuprofeno é um medicamento analgésico e anti-inflamatório, com considerável atividade antipirética.

O ibuprofeno é o primeiro derivado ácido fenilpropionico. É inibidor da prostaglandina sintetase com propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatória. A atividade analgésica é do tipo não-narcótica.

Como ocorre com outros anti-inflamatórios não esteroides (AINES), o mecanismo de ação do ibuprofeno é ligado à inibição reversível da enzima ciclooxigenase (COX), responsável pela conversão do ácido araquidônico em endoperoxídeos cíclicos, reduzindo a síntese de tromboxanos (TXA₂), prostaciclina (PGI₂) e prostaglandina (PG).

Os experimentos indicam que o ibuprofeno pode inibir os efeitos do ácido acetilsalicílico (AAS) em doses baixas sobre agregação plaquetária quando os medicamentos são administrados concomitantemente. Em um estudo, após a administração de uma única dose de 400 mg de ibuprofeno, tomado até 8 horas antes ou após 30 minutos da administração de AAS (81 mg), é verificada diminuição do efeito do AAS sobre a formação de tromboxano e sobre a agregação plaquetária. Embora a exiguidade de dados e a incerteza relativa a outras aplicações em situação clínica não excluam que o uso continuado de ibuprofeno pode reduzir o efeito cardioprotetor de baixas doses de AAS, não há efeitos clinicamente relevantes com o uso ocasional de ibuprofeno.

Farmacocinética

Absorção: o ibuprofeno (derivado do ácido fenilpropionico) é um composto racêmico em que o enantiômero S(+) possui quase toda a atividade farmacológica. A presença de um aminoácido básico como a arginina, permite a solubilização do ibuprofeno e garante uma rápida absorção do componente ativo após a administração oral.

Experiências com humanos demonstraram que **Spidufen®** permite, em comparação às formas farmacêuticas tradicionais de ibuprofeno, uma absorção mais rápida (o pico das concentrações é mais precoce) com uma biodisponibilidade plasmática significativamente mais elevada na primeira hora posterior a administração do fármaco.





De fato, o pico da concentração plasmática é atingido aproximadamente de 15 a 30 minutos e os níveis plasmáticos são evidenciados de 5 a 10 minutos após a administração oral. Esse aspecto é vantajoso especialmente para as condições clínicas (ex.: dor intensa) nas quais é preferível um efeito analgésico particularmente rápido.

Distribuição: após absorção, o ibuprofeno se distribui lentamente no líquido sinovial e é distribuído através do compartimento plasmático. A ligação às proteínas plasmáticas, principalmente com albumina, é de 99%.

Metabolismo: a fonte principal do metabolismo é o fígado, no qual o ibuprofeno é convertido pela hidroxilação e carboxilação do grupo isobutil em metabólitos inativos.

Eliminação: a eliminação de ibuprofeno é prevalentemente renal sob a forma de metabólitos inativos. A meia-vida do ibuprofeno é de cerca de 1 a 2 horas. A administração de **Spidufen®** não evidenciou fenômenos de acúmulo do medicamento ou seus metabólitos, e a excreção é praticamente completa após 24 horas.

Dados pré-clínicos de segurança

Estudos relativos à validação da toxicidade pré-clínica subcrônica e crônica em experimento em animais demonstraram lesões e ulcerações do trato gastrointestinal. Estudos em ratos e camundongos não comprovaram efeitos carcinogênicos do ibuprofeno. Com relação à toxicidade para reprodução e desenvolvimento, o ibuprofeno inibe a ovulação em coelhos hCG-estimulados e piora a implantação em diferentes espécies animais (coelhos, ratos e camundongos). Estudos de toxicidade reprodutiva conduzidos em ratos e coelhos demonstraram que o ibuprofeno atravessa a placenta; para doses tóxicas maternas, foi observado aumento da incidência de malformações (por exemplo: defeito septal ventricular). Além disso, um aumento de incidência de várias malformações, inclusive cardiovasculares, foi relatada em animais aos quais foram administrados inibidores da síntese das prostaglandinas, durante o período organogênico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Spidufen® não deve ser utilizado se o paciente apresentar hipersensibilidade ao princípio ativo ibuprofeno arginina ou a qualquer um dos excipientes; reações de hipersensibilidade (ex: broncoespasmo, asma, rinite, angioedema ou urticária) em resposta ao AAS ou a outros medicamentos AINEs; histórico de sangramento ou perfuração gastrointestinal, relacionado a tratamento anterior com AINEs; úlcera/hemorragia péptica ativa ou histórico de recorrência (dois ou mais episódios de ulceração ou sangramento); outro sangramento ativo, como vascular cerebral ou colite ulcerosa; sinais de insuficiência hepática ou renal grave; sinais de insuficiência cardíaca grave não controlada (NYHA Classe IV); diátese hemorrágica.

Este produto contém ibuprofeno, que pode causar reações alérgicas, como a asma, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Este medicamento não deve ser utilizado por pacientes que tenham úlcera estomacal.

Este medicamento é contraindicado em caso de suspeita de dengue, pois pode aumentar o risco de sangramentos.

O tratamento com este medicamento por mais de 7 dias aumenta o risco de ocorrência de graves efeitos renais, cardiovasculares e gastrointestinais.

Este medicamento não deve ser utilizado por menores de 12 anos sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Atenção: Contém fenilalanina.

Contém aspartame e sacarina sódica (edulcorantes).

Atenção: Contém 1770 mg sacarose/envelope. Deve ser usado com cautela por portadores de Diabetes.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com insuficiência de sacarose-isomaltase.

Este medicamento contém 56,59 mg de sódio/envelope, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

Spidufen® é contraindicado durante o terceiro trimestre de gravidez.

Categoria de risco: C (1º e 2º trimestres de gravidez) e D (3º trimestre de gravidez).

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os efeitos indesejados de **Spidufen®** podem ser minimizados com o uso de menor dose eficaz e com menor duração de tratamento possível, necessária para controle dos sintomas.

Efeitos cardiovasculares e cerebrovasculares

Um monitoramento adequado e instruções corretas são necessários em pacientes com histórico de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca congestiva leve a moderada, pois **Spidufen®**, em associação ao tratamento com AINEs, apresentou retenção de líquidos, edema e hipertensão.

Estudos clínicos sugerem que o uso de ibuprofeno arginina, em especial em dose elevada (2400 mg/dia) pode estar associado com pequena elevação do risco de eventos tromboembólicos arteriais (ex: infarto do miocárdio ou AVC). Em geral, estudos epidemiológicos não sugerem que doses baixas de ibuprofeno arginina (≤ 1200 mg/dia) estejam associadas a maior risco de eventos tromboembólicos arteriais.

Os pacientes com hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva (classificação NYHA II-III), cardiopatia isquêmica estabelecida, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular devem ser tratados com ibuprofeno apenas após avaliação cuidadosa e altas doses (2400 mg/dia) devem ser evitadas. Considerações também devem ser feitas antes de se iniciar um tratamento de longa duração em pacientes com fatores de risco para eventos cardiovasculares (ex: hipertensão, hiperlipidemia, *diabetes mellitus*, tabagismo), em particular se forem necessárias altas doses de ibuprofeno arginina.

Foram relatados casos de síndrome de *Kounis* em pacientes tratados com **Spidufen®**. Esta síndrome se caracteriza por sintomas cardiovasculares secundários a uma reação alérgica ou de hipersensibilidade associada à constrição das artérias coronárias que pode levar ao infarto do miocárdio.

Efeitos gastrointestinais

O uso de **Spidufen®** concomitante com AINES que incluem inibidores seletivos de ciclooxigenase-2 (COX-2) deve ser evitado.

Deve-se aconselhar cuidado a pacientes que recebem medicamentos concomitantes que poderiam aumentar o risco de ulceração e sangramento, como corticosteroides orais, anticoagulantes como varfarina, inibidores da recaptção seletiva de serotonina ou agentes antiplaquetários, como o ácido acetilsalicílico.





Quando se notar hemorragia ou ulceração gastrointestinal em pacientes que tomam **Spidufen®**, o tratamento deve ser suspenso. Os AINES devem ser administrados com cautela para pacientes com histórico de doença gastrointestinal (colite ulcerosa e doença de *Crohn*) uma vez que tais condições podem ser exacerbadas. Pacientes com história de toxicidade gastrointestinal, particularmente idosos, devem relatar qualquer sintoma não usual abdominal (especialmente sangramento gastrointestinal), particularmente nos estágios iniciais do tratamento.

Reações cutâneas graves

O uso de **Spidufen®** deve ser interrompido em caso de erupções cutâneas, lesão de mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade. Foram relatadas reações adversas cutâneas graves, algumas delas fatais, como dermatite esfoliativa, eritema multiforme, síndrome de *Stevens-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica, reação medicamentosa com eosinofilia, sintomas sistêmicos (síndrome de DRESS) e pustulose exantemática generalizada aguda. A maioria das reações ocorreu no primeiro mês de uso do ibuprofeno. **Spidufen®** deve ser descontinuado imediatamente, aos primeiros sinais ou sintomas sugestivos dessas reações cutâneas graves, e um tratamento alternativo deve ser considerado.

Mascaramento de sintomas de infecções subjacentes

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

Outros efeitos

Pode ocorrer broncoespasmo em pacientes com histórico de asma brônquica ou doença alérgica. Deve ser adotada cautela em pacientes com desidratação importante.

O risco do tratamento a longo prazo com analgésicos é cefaleia e nefropatia analgésica.

Deve-se ter cuidado com pacientes com lúpus eritematoso sistêmico ou outras doenças do colágeno.

Caso ocorram alterações oculares no decorrer do tratamento com ibuprofeno, deve-se interromper o tratamento e realizar exames oftalmológicos. AINES podem produzir alteração nos resultados dos testes de função hepática.

É necessário cuidado em pacientes com distúrbios de coagulação e com insuficiência hepática, cardíaca ou renal.

O ibuprofeno pode mascarar sinais objetivos e subjetivos de infecção. Em casos isolados, já foi descrita exacerbação de inflamações infecciosas (ex: desenvolvimento de fascíte necrosante) em conexão temporal com o uso de AINES. Portanto, o tratamento com ibuprofeno em pacientes com infecção deve ser realizado com cuidado.

Há alguma evidência de que medicamentos que inibem a síntese da prostaglandina/cicloxigenase podem causar diminuição da fertilidade feminina por efeito na ovulação. Esse efeito é reversível com a suspensão do tratamento.

Atenção: Contém fenilalanina.

Contém aspartame e sacarina sódica (edulcorantes).

Atenção: Contém 1770 mg sacarose/envelope. Deve ser usado com cautela por portadores de Diabetes.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com insuficiência de sacarose-isomaltase.

Este medicamento contém 56,59 mg de sódio/envelope, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

Essas informações devem ser consideradas no caso de pacientes que adotam uma dieta pobre em sódio. Pacientes com problemas raros de intolerância hereditária à frutose, má-absorção de glicose e galactose ou insuficiência de sacarose-isomaltose não devem ingerir o medicamento, pois contém sacarina.

O intervalo entre as doses deve ser de 4 horas. Se uma (ou mais) dose(s) for(em) esquecida(s) é aconselhável tomar a menor dose o mais cedo possível.

Uso em idosos

Em pacientes idosos e pacientes com insuficiência renal, hepática ou cardíaca, as doses devem ser reduzidas.

Pacientes idosos apresentam aumento da frequência de reações adversas aos AINES especialmente sangramento gastrointestinal e perfuração que podem ser fatais.

Sangramento gastrointestinal, ulceração e perfuração, os quais podem ser fatais, foram relatados com o uso de AINES a qualquer momento durante o tratamento, com ou sem sintomas ou história pregressa de eventos gastrointestinais graves. O risco é maior com o aumento das doses de AINES, em pacientes com histórico de úlcera, principalmente se com perfuração ou hemorragia complicada e em idosos. Esses pacientes devem começar o tratamento com a menor dose disponível.

A terapia combinada com agentes protetores (misoprostol ou inibidor da bomba de prótons) deve ser considerada para esses pacientes e também para pacientes que necessitam de terapia concomitante com baixa dose de ácido acetilsalicílico ou outros medicamentos que aumentam o risco gastrointestinal.

Uso em adolescentes (de idade maior ou igual a 12 anos a menores de 18 anos)

Há risco de prejudicar a função renal em crianças/adolescentes em desidratação.

Gravidez e lactação

O uso de **Spidufen®**, a exemplo de qualquer fármaco inibidor da síntese de prostaglandinas pode afetar negativamente a gravidez e o desenvolvimento embrio-fetal. A administração de **Spidufen®** deve ser baixa e de curta duração nas mulheres que pretendem engravidar.

A inibição da síntese de prostaglandinas pode afetar de forma adversa a gravidez e/ou o desenvolvimento embrio-fetal. Dados de estudos epidemiológicos levantam a questão de um aumento do risco de aborto e de malformações cardíacas e gastrosquise após o uso de inibidores de síntese de prostaglandinas no início da gravidez. O risco absoluto de malformação cardíaca foi aumentado de menos de 1% a 1,5%. Acredita-se que o risco esteja associado ao aumento da dose e à duração do tratamento. A administração dos inibidores da síntese de prostaglandinas em animais resultou em aumento de perdas pré e pós-implantações e letalidades embrio-fetais. Um aumento da evidência de várias malformações, incluindo defeitos cardiovasculares, foi relatado em animais que recebem inibidores da síntese de prostaglandinas durante o período de organogênese.

A partir da 20ª (vigésima) semana de gravidez, o uso de **Spidufen®** pode causar oligohidrâmnios resultantes de disfunção renal fetal. Isto pode ocorrer logo após o início do tratamento e geralmente é reversível após a descontinuação. Além disso, houve relatos de constrição do ducto arterioso após o





tratamento no segundo trimestre, a maioria dos quais foi resolvida após a interrupção do tratamento.

A menos que os benefícios esperados para a mãe superem os riscos potenciais para o feto, o uso deste medicamento deve ser evitado nos primeiros seis meses de gravidez. Se **Spidufen**® for usado em mulheres que pretendem engravidar ou durante o primeiro e segundo trimestre de gravidez, a dose e duração do tratamento devem ser as menores possíveis, de acordo com a prescrição médica. O monitoramento pré-natal de oligohidrâmnios e da constrição do ducto arterioso devem ser considerados após a exposição a **Spidufen**® por vários dias a partir da 20ª (vigésima) semana gestacional. O uso de **Spidufen**® deve ser descontinuado se forem observados oligohidrâmnios ou a constrição do ducto arterioso.

Durante o terceiro trimestre de gravidez, todos os inibidores da síntese da prostaglandina podem expor o feto a toxicidade cardiopulmonar (fechamento / constrição prematura dos ductos arteriais e hipertensão pulmonar) e disfunção renal. Mãe e bebê, no final da gravidez, podem estar expostos à: possível prolongamento do tempo de sangramento, um efeito antiagregador que pode ocorrer mesmo após doses muito baixas bem como inibição das contrações uterinas, resultando em trabalho de parto retardado ou prolongado. Consequentemente **Spidufen**® é contraindicado durante o terceiro trimestre de gravidez.

Categoria de risco: C (1º e 2º trimestres de gravidez) e D (3º trimestre de gravidez).

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Spidufen® e produtos de sua decomposição/metabólitos são excretados no leite materno, mas em doses terapêuticas **Spidufen**® não apresentou efeitos em recém nascidos amamentados. Como ainda não se conhecem efeitos danosos ao bebê, em geral não há necessidade de interromper a amamentação em casos de tratamento de curto prazo, na dose recomendada para febre e dor leve a moderada

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquina

Spidufen® pode causar dor de cabeça e vertigens e pode comprometer a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Uma única dose ou o uso a curto prazo do ibuprofeno não justifica a adoção de nenhuma precaução especial. Portanto, **Spidufen**® tem mínima influência sobre essas atividades.

Este produto contém ibuprofeno, que pode causar reações alérgicas, como a asma, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Este medicamento não deve ser utilizado por pacientes que tenham úlcera estomacal.

Este medicamento é contraindicado em caso de suspeita de dengue, pois pode aumentar o risco de sangramentos.

O tratamento com este medicamento por mais de 7 dias aumenta o risco de ocorrência de graves efeitos renais, cardiovasculares e gastrointestinais.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Anti-hipertensivos: Os AINES podem reduzir a eficácia dos anti-hipertensivos. O uso concomitante com medicamentos diuréticos (como furosemida e tiazídicos), inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), antagonistas da angiotensina II e betabloqueadores, principalmente em pacientes com comprometimento das funções renais, como os desidratados e os idosos com as funções renais comprometidas, pode resultar em deterioração das funções renais, podendo levar à possível insuficiência renal aguda, geralmente reversível. Portanto, a combinação deve ser administrada com cautela, e os pacientes devem ser orientados a se manterem hidratados e em alguns casos pode ser necessário o monitoramento das funções renais após o início da terapia concomitante, especialmente em pacientes idosos com comprometimento renal.

O uso concomitante de ibuprofeno com outros AINES, corticosteroides, ácido acetilsalicílico (AAS), inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), *Ginkgo biloba*, anticoagulantes (como a varfarina) e antiagregantes podem aumentar o risco de ulceração ou hemorragia gastrointestinal. Além disso, o uso concomitante de ibuprofeno com AAS pode inibir competitivamente o efeito de baixas doses de AAS na agregação plaquetária, reduzindo seu efeito cardioprotetor em longo prazo.

O tratamento concomitante com zidovudina e ibuprofeno pode aumentar o risco de hematoses e hematomas em pacientes hemofílicos HIV(+). O uso concomitante de ibuprofeno e tacrolimo pode aumentar o risco de nefrotoxicidade devido à redução da síntese renal de prostaglandinas. Ibuprofeno eleva o efeito hipoglicêmico de agentes hipoglicemiantes orais e da insulina. Pode ser necessário um ajuste da dose.

O uso concomitante de AINES com ciclosporina pode levar ao aumento do risco de nefrotoxicidade. O uso concomitante de AINES com quinolonas pode resultar no aumento do risco de convulsões. AINES podem reduzir a excreção de aminoglicosídeos.

Interações farmacocinéticas:

O ibuprofeno pode aumentar os níveis plasmáticos de digoxina, fenitoína, lítio e metotrexato.

Os níveis plasmáticos e a exposição de ibuprofeno podem ser aumentados pelo voriconazol, fluconazol e mifepristone.

Interações com exames laboratoriais

O uso de **Spidufen**® pode interagir com a realização de exames laboratoriais em:

- Prolongamento no tempo de sangramento até 1 dia após a descontinuação do tratamento;
- Redução na concentração de glicose no soro;
- Redução no *clearance* de creatinina;
- Redução no hematócrito ou hemoglobina;
- Aumento na uréia, concentração de creatinina no soro e potássio sérico;
- Prova de função hepática (pode haver elevação das transaminases).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO

MEDICAMENTO Spidufen® granulado sabor damasco é válido por 36 meses.

Armazenar em temperatura ambiente (de 15° C a 30° C). Protegido da umidade.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.





Spidufen® granulado para solução oral é um pó branco com sabor levemente adocicado de damasco. **Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Spidufen® deve ser administrado somente por via oral.

Posologia

Adultos: Dores leves ou moderadas; estados febris e gripe; dismenorrea: 1 envelope 3 vezes ao dia.

Crianças com mais de 12 anos de idade: A dose diária recomendada é de 20 mg/kg dividida em 3 administrações.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Spidufen® é bem tolerado, mas como qualquer outro medicamento pode apresentar reações adversas.

As reações adversas são primariamente relacionadas ao efeito farmacológico do ibuprofeno na síntese de prostaglandina.

Os eventos adversos mais comumente reportados são do trato gastrointestinal, desde náusea e dispepsia até eventos graves como sangramento ou ativação de úlcera péptica.

Reações adversas cutâneas graves (SCARs) como dermatite esfoliativa, eritema multiforme, síndrome de *Stevens-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (síndrome de DRESS) e pustulose exantemática generalizada aguda são raramente observadas.

Edema, hipertensão e insuficiência cardíaca foram reportados em associação ao tratamento com AINES.

Estudos clínicos sugerem que o uso de ibuprofeno, particularmente em altas doses (2400 mg/dia) pode estar associado ao pequeno aumento de eventos arteriais tromboembólicos (por exemplo infarto do miocárdio e AVC).

Os eventos adversos descritos e citados abaixo são aqueles mais frequentes à classe dos anti-inflamatórios:

Reações muito comuns ($\geq 1/10$): diarreia e dispepsia.

Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): dor abdominal, náusea, flatulência, cefaleia, vertigem, tontura, distúrbios da pele e *rash* cutâneo.

Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): úlcera péptica, vômito, hemorragia gastrointestinal, melena, gastrite, confusão, sonolência, prurido, urticária, púrpura, angioedema, reações alérgicas, asma, exacerbação da asma, broncoespasmo e dispneia.

Reações raras ($\geq 1/10.000$ e < 1.000): perfuração gastrointestinal, constipação, hematemese, estomatite ulcerativa, colite agravada, doença de *Crohn* agravada, distúrbios de audição, alterações visuais, trombocitopenia, agranulocitose, anemia aplástica, anemia hemolítica, hematúria, distúrbio hepático, alteração da função hepática, teste de função hepática anormal e anafilaxia.

Reações muito raras ($< 1/10.000$): reações adversas cutâneas graves (SCARs), eritema multiforme, dermatite esfoliativa, Síndrome de *Stevens Johnson*, necrólise tóxica epidérmica bem como nefrite intersticial, necrose papilar e insuficiência renal aguda.

As reações com frequência desconhecidas, uma vez que não há como estimar frequência com base nos dados disponíveis são: anorexia, anemia, choque anafilático, meningite asséptica, papiledema, insuficiência cardíaca, Síndrome de *Kounis*, hipertensão, hipotensão, trombose arterial, irritação na garganta, depressão, reação psicótica, reações fotossensibilidade, reação de pele agravada, reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos, pustulose exantematosa aguda generalizada, edema, lesão hepática, hepatite, icterícia e alterações nos testes de função renal. A partir de experiência clínica cumulativa, não há diferenças significativas do aspecto clínico quanto à natureza, frequência, gravidade e reversibilidade das reações adversas entre o perfil de segurança de adultos e pacientes pediátricos (na faixa etária aprovada maiores de 12 anos).

Se for observada qualquer outra reação não descrita nesta bula, informe seu médico.

Notificação de Evento Adverso

Para a avaliação contínua da segurança do medicamento é fundamental o conhecimento de seus eventos adversos. Notifique qualquer evento adverso ao SAC Zambon (0800 017 70 11 ou www.zambon.com.br).

Em casos de eventos adversos notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A utilização prolongada de doses superiores às recomendadas ou a superdosagem pode resultar em acidose tubular renal e hipocalemia. Foram notificados casos de sobredosagem em adultos e em doentes pediátricos.

Em geral, os sintomas de superdosagem incluem náuseas, dor epigástrica, vômitos (com sangue) e diarreia (com sangue), tonturas, espasmos, nistagmo e diplopia, cefaleias e zumbidos. Em caso de intoxicação grave, podem também ocorrer perturbações da função renal, hipotensão, diminuição da consciência e coma (não é claro se a perturbação da função renal é causada pela intoxicação ou pela hipotensão concomitante).

Em caso de intoxicação grave, pode ocorrer acidose metabólica.

Não existe um antídoto específico para o ibuprofeno. O tratamento inicial indicado é a realização de lavagem gástrica e a correção dos eletrólitos. O estômago deve ser esvaziado e é recomendável ao paciente vomitar. Se o paciente estiver inconsciente, lavagem gástrica e correção de anormalidades eletrolíticas devem ser consideradas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Informe-se também com o SAC Zambon (0800 017 7011 ou www.zambon.com.br) em casos de dúvidas.

III- DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0084.0148

Responsável Técnica: Juliana Paes de Oliveira - CRF-SP 56.769

Produzido por:

ZAMBON SWITZERLAND LTD.

Via Indústria 13, 6814

Cadempino – Suíça





Importado e Registrado por:

ZAMBON Laboratórios Farmacêuticos Ltda.

Av. das Nações Unidas, 14.401 – Torre Jequitibá – 9º andar

Vila Gertrudes – São Paulo, SP – CEP: 04794-000

CNPJ: 61.100.004/0001-36

®Marca Registrada

Siga corretamente o modo de usar. Não desaparecendo os sintomas, procure orientação de um profissional de saúde.

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800 0177011

www.zambon.com.br

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 28/11/2025.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

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

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

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

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

BPSSPIGRA770V15

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

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

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

27/10/2020	3744979/20-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	BPSSPIGRA 770V6	Granulado. Todas as apresentações.
21/06/2021	2401142/21-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/06/2021	2357733/21-9	11011 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento	18/06/2021	III – DIZERES LEGAIS	BPSSPIGRA 770V7	Granulado. 770 MG GRAN CT 10 ENV AL PE X 3 G (SBR DAMASCO)
12/05/2022	2716509/22-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/11/2021	4655648/21-0	Medicamentos e Insumos Farmacêuticos - (Alteração na AFE) de INDÚSTRIA do produto - ENDEREÇO DA SEDE	03/03/2022	III – DIZERES LEGAIS	BPSPIGRA770V8	Granulado. Todas as apresentações.
18/10/2022	4833749/22-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	III- DIZERES LEGAIS	BPSPIGRA770V9	Granulado. Todas as apresentações.
09/12/2022	5035749/22-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	BPSPIGRA770V10	Granulado. Todas as apresentações.
21/12/2023	1456406/23-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/09/2023	0981579/23-0	Medicamentos e Insumos Farmacêuticos - (Alteração na AFE) de INDÚSTRIA do produto - ENDEREÇO DA SEDE	12/12/2023	III- DIZERES LEGAIS	BPSPIGRA770V11	Granulado. Todas as apresentações.
04/03/2024	0261436/24-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	BPSPIGRA770V12	Granulado. Todas as apresentações.
29/07/2024	1032158/24-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	BPSPIGRA770V13	Granulado. Todas as apresentações.
16/10/2024	1421992/24-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 10.SUPERDOSE	BPSPIGRA770V14	Granulado. Todas as apresentações.
28/11/2025	Informação incluída	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –	-	-	-	-	4. CONTRAINDICAÇÕES	BPSPIGRA770V15	Granulado. Todas as apresentações.

	<i>após notificação</i>	publicação no Bulário RDC 60/12					5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES Correções textuais.		
--	-------------------------	------------------------------------	--	--	--	--	--	--	--



SPIDUFEN®

ibuprofeno arginina 1155 mg
(600 mg de ibuprofeno + 555 mg de arginina)
granulado

Bula do Profissional da Saúde





I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Spidufen®
ibuprofeno arginina

APRESENTAÇÕES

Granulado sabor damasco para solução oral 1155 mg: Embalagens com 2 ou 10 envelopes de 3 g.

Granulado sabor menta anis para solução oral 1155 mg: Embalagens com 10 envelopes de 3 g.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Granulado sabor damasco para solução oral 1155 mg (equivalente a 600 mg de ibuprofeno e 555 mg de arginina)

Cada envelope com 3 g de granulado contém:

ibuprofeno arginina 1155 mg

Excipientes: bicarbonato de sódio, sacarina sódica, aspartame, sacarose e aroma de damasco..... q.s.p. 3 g

Granulado sabor menta anis para solução oral 1155 mg (equivalente a 600 mg de ibuprofeno e 555 mg de arginina)

ibuprofeno arginina 1155 mg

Excipientes: bicarbonato de sódio, sacarina sódica, aspartame, sacarose, aroma de menta e aroma de anis..... q.s.p. 3 g

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Spidufen® 1155 mg é indicado para alívio da dor leve ou moderada: cefaleia, nevralgias, dismenorreia, pós-cirúrgico dental e dores dentárias, musculares, traumáticas.

Também é indicado como coadjuvante no tratamento da dor da artrite reumatoide, da osteoartrite e de outras doenças musculares e ósseas que se manifestem com dor e inflamação, bem como febre e tratamento sintomático da gripe.

2. RESULTADO DE EFICÁCIA

A eficácia analgésica do ibuprofeno arginina foi pesquisada e demonstrada em estudos clínicos controlados e abertos em vários tipos de dor.

O ibuprofeno arginina foi avaliado de forma comparativa à dipirone intramuscular e demonstrou eficácia analgésica semelhante na dor pós-operatória de artroplastia de quadril (De Miguel Rivero C e cols, 1997). Também foi comparado ao sulfato de morfina intramuscular, demonstrando que a analgesia promovida pelo ibuprofeno arginina é clinicamente indistinguível da morfina na dose de 5 a 10 mg por via intramuscular, em pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas. (Mansfield M e cols, 1996).

A eficácia de **Spidufen®** no tratamento da cefaleia foi demonstrada em estudo randomizado, controlado e duplo-cego com a dose de 400 mg. Os resultados mostraram redução estatisticamente significativa da intensidade da dor após 1, 2, 4 e 6 horas da administração da medicação (Sandrini G e cols, 1998).

Castelo-Branco avaliou **Spidufen®** na dose de 600 mg, 4 vezes ao dia, para tratamento da dismenorreia primária em 854 mulheres em um estudo aberto. Uma melhora significativa da dor foi observada após 15 minutos da administração do medicamento ($p < 0,001$) em 82,2% das pacientes.

Um total de 97,6% já havia relatado alívio da dor após 30 minutos de tratamento. O ibuprofeno arginina mostrou-se eficaz, com rápido início de ação no tratamento da dismenorreia primária, de acordo com esse estudo.

Em outro estudo, setenta pacientes submetidos à remoção de terceiros molares retidos foram distribuídos aleatoriamente para receber, 4 horas após a cirurgia, uma única dose oral de 400 mg de ibuprofeno arginina ou 550 mg de naproxeno. Houve uma redução estatisticamente significativa nos níveis de dor, de forma mais rápida com o ibuprofeno arginina. A diferença da intensidade da dor durante 60 minutos mostrou-se significativamente maior com o ibuprofeno arginina do que com o naproxeno. Uma supressão completa da dor em 60 minutos após a medicação foi obtida em 12/28 pacientes (42,9%) do grupo do ibuprofeno arginina e de 5/32 pacientes (15,6%) no grupo tratado com o naproxeno, respectivamente ($p = 0,04$). A avaliação global dos medicamentos pelos pacientes mostrou mais eficácia com o ibuprofeno do que o naproxeno. (Polati e cols, 1998).

Em um estudo duplo-cego realizado com 500 pacientes com dor dental pós-operatória, que comparou ibuprofeno arginina com ibuprofeno convencional, os resultados demonstraram que o ibuprofeno arginina proporcionou analgesia eficaz e segura e foi superior ao ibuprofeno convencional, tanto no alívio da dor, como também no tempo para o início do alívio da dor. Os pacientes tratados com ibuprofeno arginina classificaram a sua eficácia global como mais elevada e mais rápida do que os pacientes tratados com ibuprofeno convencional. Os eventos adversos foram semelhantes nos dois grupos (Mehlisch e cols, 2002).

A eficácia antitérmica do ibuprofeno arginina foi pesquisada e demonstrada em diversos estudos clínicos, principalmente com crianças que apresentavam febre de etiologia variada, tendo sido considerada similar à do acetaminofeno (paracetamol) e à do AAS. Em estudo comparativo com o acetaminofeno, os índices de redução foram de 68,8% e 35,5%, respectivamente (Figueras Nadal C e cols, 2002).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O ibuprofeno é um medicamento analgésico e anti-inflamatório com considerável atividade antipirética.

O ibuprofeno é o primeiro derivado ácido fenilpropionico. É inibidor da prostaglandina sintetase com propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatória. A atividade analgésica é do tipo não-narcótica.





Como para outros anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), o mecanismo de ação do ibuprofeno é ligado a inibição reversível da enzima ciclooxigenase (COX), responsável pela conversão do ácido araquidônico em endoperoxídeos cíclicos, reduzindo a síntese de tromboxanos (TXA₂), prostaciclina (PGI₂) e prostaglandina (PG).

Os experimentos indicam que o ibuprofeno pode inibir os efeitos de ácido acetilsalicílico (AAS) em doses baixas sobre agregação plaquetária quando os medicamentos são administrados concomitantemente. Em um estudo, após a administração de uma única dose de 400 mg de ibuprofeno, tomado em até 8 horas antes ou após 30 minutos da administração de AAS (81 mg), é verificada uma diminuição do efeito de AAS sobre a formação de tromboxano e sobre a agregação plaquetária. Embora a exiguidade de dados e a incerteza relativa a outras aplicações em situação clínica não excluam que o uso continuado de ibuprofeno pode reduzir o efeito cardioprotetor de baixas doses de ácido acetilsalicílico, não há efeitos clinicamente relevantes com o uso ocasional de ibuprofeno.

Farmacocinética

Absorção: Ibuprofeno (derivado do ácido fenilpropionico) é um composto racêmico em que o enantiômero S(+) possui quase toda a atividade farmacológica. A presença de um aminoácido básico como a arginina, permite a solubilização do ibuprofeno e garante uma rápida absorção do componente ativo após a administração oral.

Experiências com humanos demonstraram que **Spidufen®** permite, em comparação com as formas farmacêuticas tradicionais de ibuprofeno, uma absorção mais rápida (o pico das concentrações é mais precoce) com uma biodisponibilidade plasmática significativamente mais elevada na primeira hora posterior a administração do fármaco.

De fato, o pico da concentração plasmática é atingido aproximadamente em 15 a 30 minutos e os níveis plasmáticos são evidenciados após 5 a 10 minutos após a administração oral. Esse aspecto se apresenta vantajoso especialmente nas condições clínicas (ex.: dor intensa), nas quais é preferível um efeito analgésico particularmente rápido.

Distribuição: após absorção, o ibuprofeno se distribui lentamente no líquido sinovial e é distribuído através do compartimento plasmático. A ligação às proteínas plasmáticas, principalmente com albumina, é de 99%.

Metabolismo: a fonte principal do metabolismo é o fígado, no qual o ibuprofeno é convertido pela hidroxilação e carboxilação do grupo isobutil em metabólitos inativos.

Eliminação: a eliminação de ibuprofeno é prevalentemente renal sob a forma de metabólitos inativos. A meia-vida do ibuprofeno é de cerca de 1 a 2 horas. A administração de **Spidufen®** não evidenciou fenômenos de acúmulo do medicamento ou seus metabólitos, e a excreção é praticamente completa após 24 horas.

Dados pré-clínicos de segurança

Estudos relativos à validação da toxicidade pré-clínica subcrônica e crônica em experimento em animais demonstraram lesões e ulcerações do trato gastrointestinal. Estudos em ratos e camundongos não comprovaram efeitos carcinogênicos do ibuprofeno. Com relação à toxicidade para reprodução e desenvolvimento, o ibuprofeno inibe a ovulação em coelhos hCG-estimulados e piora a implantação em diferentes espécies animais (coelhos, ratos e camundongos). Estudos de toxicidade reprodutiva conduzidos em ratos e coelhos demonstraram que o ibuprofeno atravessa a placenta; para doses tóxicas maternas, foi observado aumento da incidência de malformações (por exemplo: defeito septal ventricular). Além disso, um aumento de incidência de várias malformações, inclusive cardiovasculares, foi relatada em animais aos quais foram administrados inibidores da síntese das prostaglandinas, durante o período organogenético.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Spidufen® não deve ser utilizado se o paciente apresentar hipersensibilidade ao princípio ativo ibuprofeno arginina ou a qualquer um dos excipientes; reações de hipersensibilidade (ex: broncoespasmo, asma, rinite, angioedema ou urticária) em resposta ao AAS ou a outros medicamentos AINEs; histórico de sangramento ou perfuração gastrointestinal, relacionado a tratamento anterior com AINEs; úlcera/hemorragia péptica ativa ou histórico de recorrência (dois ou mais episódios de ulceração ou sangramento); outro sangramento ativo, como vascular cerebral ou colite ulcerosa; sinais de insuficiência hepática ou renal grave; sinais de insuficiência cardíaca grave não controlada (NYHA Classe IV); diátese hemorrágica.

Este produto contém ibuprofeno, que pode causar reações alérgicas, como a asma, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico. Este medicamento não deve ser utilizado por pacientes que tenham úlcera estomacal.

Este medicamento é contraindicado em caso de suspeita de dengue, pois pode aumentar o risco de sangramentos.

O tratamento com este medicamento por mais de 7 dias aumenta o risco de ocorrência de graves efeitos renais, cardiovasculares e gastrointestinais.

Este medicamento não deve ser utilizado por menores de 12 anos sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Atenção: Contém fenilalanina.

Contém aspartame e sacarina sódica (edulcorantes).

Sabor Damasco: Atenção: contém 1285 mg de sacarose/envelope.

Sabor Menta Anis: Atenção: contém 1340 mg de sacarose/envelope.

Deve ser usado com cautela por portadores de diabetes.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com insuficiência de sacarose-isomaltase.

Este medicamento contém 84,5 mg de sódio/envelope, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

Spidufen® é contraindicado durante o terceiro trimestre de gravidez.

Categoria de risco: C (1º e 2º trimestres de gravidez) e D (3º trimestre de gravidez).

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.





5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Informação aplicada para pacientes adultos e pediátricos

Os efeitos indesejados de **Spidufen®** podem ser minimizados com o uso de menor dose eficaz e com menor duração de tratamento possível, necessária para controle dos sintomas.

Efeitos cardiovasculares e cerebrovasculares

Um monitoramento adequado e instruções corretas são necessários em pacientes com histórico de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca congestiva leve a moderada, pois **Spidufen®**, em associação ao tratamento com AINES, apresentou retenção de líquidos, edema e hipertensão.

Estudos clínicos sugerem que o uso de ibuprofeno arginina, em especial em dose elevada (2400 mg/dia) pode estar associado com pequena elevação do risco de eventos tromboembólicos arteriais (ex: infarto do miocárdio ou AVC). Em geral, estudos epidemiológicos não sugerem que doses baixas de ibuprofeno arginina (≤ 1200 mg/dia) estejam associadas a maior risco de eventos tromboembólicos arteriais.

Os pacientes com hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva (classificação NYHA II-III), cardiopatia isquêmica estabelecida, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular devem ser tratados com ibuprofeno apenas após avaliação cuidadosa e altas doses (2400 mg/dia) devem ser evitadas. Considerações também devem ser feitas antes de se iniciar um tratamento de longa duração em pacientes com fatores de risco para eventos cardiovasculares (ex: hipertensão, hiperlipidemia, *diabetes mellitus*, tabagismo), em particular se forem necessárias altas doses de ibuprofeno arginina.

Foram relatados casos de Síndrome de *Kounis* em pacientes tratados com **Spidufen®**. Esta síndrome se caracteriza por sintomas cardiovasculares secundários a uma reação alérgica ou de hipersensibilidade associada à constrição das artérias coronárias que pode levar ao infarto do miocárdio.

Efeitos gastrointestinais

O uso de **Spidufen®** concomitante com AINES que incluem inibidores seletivos de ciclooxigenase-2 (COX-2) deve ser evitado.

Deve-se aconselhar cuidado a pacientes que recebem medicamentos concomitantes que poderiam aumentar o risco de ulceração e sangramento, como corticosteroides orais, anticoagulantes como varfarina, inibidores da recaptção seletiva de serotonina ou agentes antiplaquetários como ácido acetilsalicílico.

Quando se notar hemorragia ou ulceração gastrointestinal em pacientes que tomam **Spidufen®**, o tratamento deve ser suspenso.

Os AINES devem ser administrados com cautela para pacientes com histórico de doença gastrointestinal (colite ulcerosa e doença de *Crohn*) uma vez que tais condições podem ser exacerbadas.

Pacientes com história de toxicidade gastrointestinal, particularmente idosos, devem relatar qualquer sintoma não usual abdominal (especialmente sangramento gastrointestinal), particularmente nos estágios iniciais do tratamento.

Reações cutâneas graves

O uso de **Spidufen®** deve ser interrompido em caso de erupções cutâneas, lesão de mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Foram relatadas reações adversas cutâneas graves, algumas delas fatais, como dermatite esfoliativa, eritema multiforme, síndrome de *Stevens-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica, reação medicamentosa com eosinofilia, sintomas sistêmicos (síndrome de DRESS) e pustulose exantemática generalizada aguda. A maioria das reações ocorreu no primeiro mês de uso do ibuprofeno. O **Spidufen®** deve ser descontinuado imediatamente, aos primeiros sinais ou sintomas sugestivos dessas reações cutâneas graves, e um tratamento alternativo deve ser considerado.

Mascaramento de sintomas de infecções subjacentes

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

Outros efeitos

Pode ocorrer broncoespasmo em pacientes com histórico de asma brônquica ou doença alérgica. Deve ser adotada cautela em pacientes com desidratação importante.

O risco do tratamento a longo prazo com analgésicos é cefaleia e nefropatia analgésica.

Deve-se ter cuidado com pacientes com lúpus eritematoso sistêmico ou outras doenças do colágeno.

Caso ocorram alterações oculares no decorrer do tratamento com ibuprofeno, deve-se interromper o tratamento e realizar exames oftalmológicos.

AINES podem produzir alteração nos resultados dos testes de função hepática.

É necessário cuidado em pacientes com distúrbios de coagulação e com insuficiência hepática, cardíaca ou renal.

O ibuprofeno pode mascarar sinais objetivos e subjetivos de infecção. Em casos isolados, já foi descrita exacerbação de inflamações infecciosas (ex.: desenvolvimento de fascíte necrosante) em conexão temporal com o uso de AINES. Portanto, o tratamento com ibuprofeno em pacientes com infecção deve ser realizado com cuidado.

Há alguma evidência de que medicamentos que inibem a síntese da prostaglandina/ciclooxigenase podem causar diminuição da fertilidade feminina por efeito na ovulação. Esse efeito é reversível com a suspensão do tratamento.

Atenção: Contém fenilalanina.

Contém aspartame e sacarina sódica (edulcorantes).

Sabor Damasco: Atenção: contém 1285 mg de sacarose/envelope.

Sabor Menta Anis: Atenção: contém 1340 mg de sacarose/envelope.

Deve ser usado com cautela por portadores de Diabetes.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com insuficiência de sacarose-isomaltase.

Este medicamento contém 84,5 mg de sódio/envelope, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

Essas informações devem ser consideradas no caso de pacientes que adotam uma dieta pobre em sódio. Pacientes com problemas raros de intolerância hereditária à frutose, má-absorção de glicose e galactose ou insuficiência de sacarose-isomaltase não devem ingerir o medicamento, pois contém sacarina.





O intervalo entre as doses deve ser de 4 horas. Se uma (ou mais) dose(s) for(em) esquecida(s) é aconselhável tomar a menor dose o mais cedo possível.

Uso em idosos

Em pacientes idosos e pacientes com insuficiência renal, hepática ou cardíaca, as doses devem ser reduzidas.

Pacientes idosos apresentam aumento da frequência de reações adversas aos AINES especialmente sangramento gastrointestinal e perfuração que podem ser fatais.

Sangramento gastrointestinal, ulceração e perfuração, os quais podem ser fatais, foram relatados com o uso de AINES a qualquer momento durante o tratamento, com ou sem sintomas ou história pregressa de eventos gastrointestinais graves. O risco é maior com o aumento das doses de AINES, em pacientes com histórico de úlcera, principalmente se com perfuração ou hemorragia complicada e em idosos. Esses pacientes devem começar o tratamento com a menor dose disponível.

A terapia combinada com agentes protetores (misoprostol ou inibidor da bomba de prótons) deve ser considerada para esses pacientes e também para pacientes que necessitam de terapia concomitante com baixa dose de ácido acetilsalicílico ou outros medicamentos que aumentam o risco gastrointestinal.

Uso em adolescentes (de idade maior ou igual a 12 anos a menores de 18 anos)

Há risco de prejudicar a função renal em crianças/adolescentes em desidratação.

Este medicamento não deve ser utilizado por menores de 12 anos sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Gravidez e Lactação

O uso de **Spidufen®**, a exemplo de qualquer fármaco inibidor da síntese de prostaglandinas pode afetar negativamente a gravidez e o desenvolvimento embrio-fetal. A administração de **Spidufen®** deve ser baixa e de curta duração nas mulheres que pretendem engravidar.

A inibição da síntese de prostaglandinas pode afetar de forma adversa a gravidez e/ou o desenvolvimento embrio-fetal. Dados de estudos epidemiológicos levantam a questão de um aumento do risco de aborto e de malformações cardíacas e gastrosquise após o uso de inibidores de síntese de prostaglandinas no início da gravidez. O risco absoluto de malformação cardíaca foi aumentado de menos de 1% a 1,5%. Acredita-se que o risco esteja associado ao aumento da dose e à duração do tratamento. A administração dos inibidores da síntese de prostaglandinas em animais resultou em aumento de perdas pré e pós-implantações e letalidades embrio-fetais. Um aumento da evidência de várias malformações, incluindo defeitos cardiovasculares, foi relatado em animais que recebem inibidores da síntese de prostaglandinas durante o período de organogênese.

A partir da 20ª (vigésima) semana de gravidez, o uso de **Spidufen®** pode causar oligohidrâmnios resultantes de disfunção renal fetal. Isto pode ocorrer logo após o início do tratamento e geralmente é reversível após a descontinuação. Além disso, houve relatos de constrição do ducto arterioso após o tratamento no segundo trimestre, a maioria dos quais foi resolvida após a interrupção do tratamento.

A menos que os benefícios esperados para a mãe superem os riscos potenciais para o feto, o uso deste medicamento deve ser evitado nos primeiros seis meses de gravidez. Se **Spidufen®** for usado em mulheres que pretendem engravidar ou durante o primeiro e segundo trimestre de gravidez, a dose e duração do tratamento devem ser as menores possíveis, de acordo com a prescrição médica. O monitoramento pré-natal de oligohidrâmnios e da constrição do ducto arterioso devem ser considerados após a exposição a **Spidufen®** por vários dias a partir da 20ª (vigésima) semana gestacional. O uso de **Spidufen®** deve ser descontinuado se forem observados oligohidrâmnios ou a constrição do ducto arterioso.

Durante o terceiro trimestre de gravidez, todos os inibidores da síntese da prostaglandina podem expor o feto a toxicidade cardiopulmonar (fechamento / constrição prematura dos ductos arteriosos e hipertensão pulmonar) e disfunção renal. Mãe e bebê, no final da gravidez, podem estar expostos à: possível prolongamento do tempo de sangramento, um efeito antiagregador que pode ocorrer mesmo após doses muito baixas bem como inibição das contrações uterinas, resultando em trabalho de parto retardado ou prolongado. Consequentemente **Spidufen®** é contraindicado durante o terceiro trimestre de gravidez.

Categoria de risco: C (1º e 2º trimestres de gravidez) e D (3º trimestre de gravidez).

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Spidufen® e produtos de sua decomposição/metabólitos são excretados no leite materno, mas em doses terapêuticas **Spidufen®** não apresentou efeitos em recém-nascidos amamentados. Como ainda não se conhecem efeitos danosos ao bebê, em geral não há necessidade de interromper a amamentação em casos de tratamento de curto prazo, na dose recomendada para febre e dor leve a moderada

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquina

Spidufen® pode causar dor de cabeça e vertigens e pode comprometer a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Uma única dose ou o uso a curto prazo do ibuprofeno não justifica a adoção de nenhuma precaução especial. Portanto, **Spidufen®** tem mínima influência sobre essas atividades.

Este produto contém ibuprofeno, que pode causar reações alérgicas, como a asma, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Este medicamento não deve ser utilizado por pacientes que tenham úlcera estomacal.

Este medicamento é contraindicado em caso de suspeita de dengue, pois pode aumentar o risco de sangramentos.

O tratamento com este medicamento por mais de 7 dias aumenta o risco de ocorrência de graves efeitos renais, cardiovasculares e gastrointestinais.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Anti-hipertensivos: Os AINES podem reduzir a eficácia dos anti-hipertensivos. O uso concomitante com medicamentos diuréticos (como furosemda e tiazídicos), inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), antagonistas da angiotensina II e betabloqueadores, principalmente em





pacientes com comprometimento das funções renais, como os desidratados e os idosos com as funções renais comprometidas, pode resultar em deterioração das funções renais, podendo levar à possível insuficiência renal aguda, geralmente reversível. Portanto, a combinação deve ser administrada com cautela, e os pacientes devem ser orientados a se manterem hidratados e em alguns casos pode ser necessário o monitoramento das funções renais após o início da terapia concomitante, especialmente em pacientes idosos com comprometimento renal.

O uso concomitante de ibuprofeno com outros AINES, corticosteroides, ácido acetilsalicílico (AAS), inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), *Ginkgo biloba*, anticoagulantes (como a varfarina) e antiagregantes podem aumentar o risco de ulceração ou hemorragia gastrointestinal. Além disso, o uso concomitante de ibuprofeno com AAS pode inibir competitivamente o efeito de baixas doses de AAS na agregação plaquetária, reduzindo seu efeito cardioprotetor em longo prazo.

O tratamento concomitante com zidovudina e ibuprofeno pode aumentar o risco de hematoses e hematomas em pacientes hemofílicos HIV(+).

O uso concomitante de ibuprofeno e tacrolimo pode aumentar o risco de nefrotoxicidade devido à redução da síntese renal de prostaglandinas.

Ibuprofeno eleva o efeito hipoglicêmico de agentes hipoglicemiantes orais e da insulina. Pode ser necessário um ajuste da dose.

O uso concomitante de AINES com ciclosporina pode levar ao aumento do risco de nefrotoxicidade.

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

AINES podem reduzir a excreção de aminoglicosídeos.

Interações farmacocinéticas:

O ibuprofeno pode aumentar os níveis plasmáticos de digoxina, fenitoína, lítio e metotrexato.

Os níveis plasmáticos e a exposição de ibuprofeno podem ser aumentados pelo voriconazol, fluconazol e mifepristone.

Interações com exames laboratoriais

O uso de **Spidufen**® pode interagir com a realização de exames laboratoriais em:

- Prolongamento no tempo de sangramento até 1 dia após a descontinuação do tratamento;
- Redução na concentração de glicose no soro;
- Redução no *clearance* de creatinina;
- Redução no hematócrito ou hemoglobina;
- Aumento na uréia, concentração de creatinina no soro e potássio sérico;
- Prova de função hepática (pode haver elevação das transaminases).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Spidufen® granulado sabor menta anis é válido por 24 meses.

Spidufen® granulado sabor damasco é válido por 36 meses.

Armazenar em temperatura ambiente (de 15° C a 30° C). Protegido da umidade.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Spidufen® granulado para solução oral é um pó branco com sabor levemente adocicado de damasco ou menta anis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Spidufen® deve ser administrado somente por via oral.

Posologia

Adultos: Dores leves ou moderadas; estados febris e gripe; dismenorreia: 1 envelope de 600 mg, 2 vezes ao dia.

- Coadjuvante no tratamento da dor de processos artríticos crônicos: No início do tratamento, aconselha-se uma dose diária de 1200 mg a 1600 mg divididas em 3 ou 4 administrações, podendo, se necessário, ser aumentada gradualmente até 2400 mg diários, dose que não se aconselha ser ultrapassada.

Crianças com mais de 12 anos de idade: A dose diária recomendada é de 20 mg/kg dividida em 3 administrações.

Em casos de coadjuvantes no tratamento de artrite reumatoide juvenil, a dose pode ser aumentada para 40mg/kg/dia, dividida em 3 administrações. A dose máxima diária, para crianças pesando menos de 30 kg, é de 800 mg.

Modo de usar

Deve-se diluir o envelope do granulado de **Spidufen**® juntamente com água ou outro líquido. Pode ser tomado sozinho ou com alimentos. Em geral, recomenda-se tomá-lo durante as refeições ou imediatamente depois de comer, para reduzir a possibilidade de ocorrência de distúrbios gástricos.

Com o auxílio de uma tesoura cortar o envelope, dissolver todo o conteúdo em meio copo de água e agitar vigorosamente com uma colher. Ingerir imediatamente a solução.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Spidufen® é bem tolerado, mas como qualquer outro medicamento pode apresentar reações adversas.

As reações adversas são primariamente relacionadas ao efeito farmacológico do ibuprofeno na síntese de prostaglandina.

Os eventos adversos mais comumente reportados são dos trato gastrointestinal, desde náusea e dispepsia até eventos graves como sangramento ou ativação de úlcera péptica.

Reações adversas cutâneas graves (SCARs) como dermatite esfoliativa, eritema multiforme, síndrome de *Stevens-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (síndrome de DRESS) e pustulose exantemática generalizada aguda são raramente observadas.

Edema, hipertensão e insuficiência cardíaca foram reportados em associação ao tratamento com AINES.

Estudos clínicos sugerem que o uso de ibuprofeno, particularmente em altas doses (2400 mg/dia) pode estar associado ao pequeno aumento de eventos arteriais tromboembólicos (por exemplo infarto do miocárdio e AVC).

Os eventos adversos descritos e citados abaixo são aqueles mais frequentes à classe dos anti-inflamatórios:

Reações muito comuns ($\geq 1/10$): diarreia e dispepsia.

Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): dor abdominal, náusea, flatulência, cefaleia, vertigem, tontura, distúrbios da pele e *rash* cutâneo.





Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): úlcera péptica, vômito, hemorragia gastrointestinal, melena, gastrite, confusão, sonolência, prurido, urticária, púrpura, angioedema, reações alérgicas, asma, exacerbação da asma, broncoespasmo e dispneia.

Reações raras ($\geq 1/10.000$ e < 1.000): perfuração gastrointestinal, constipação, hematemese, estomatite ulcerativa, colite agravada, doença de *Crohn* agravada, distúrbios de audição, alterações visuais, trombocitopenia, agranulocitose, anemia aplástica, anemia hemolítica, hematúria, distúrbio hepático, alteração da função hepática, teste de função hepática anormal e anafilaxia.

Reações muito rara ($< 1/10.000$): reações adversas cutâneas graves (SCARs), eritema multiforme, dermatite esfoliativa, Síndrome de *Stevens Johnson*, necrólise tóxica epidérmica bem como nefrite intersticial, necrose papilar e insuficiência renal aguda.

As reações com frequência desconhecidas, uma vez que não há como estimar frequência com base nos dados disponíveis são: anorexia, anemia, choque anafilático, meningite asséptica, papiledema, insuficiência cardíaca, Síndrome de *Kounis*, hipertensão, hipotensão, trombose arterial, irritação na garganta, depressão, reação psicótica, reações fotossensibilidade, reação de pele agravada, reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos, postulose exantematosa aguda generalizada, edema, lesão hepática, hepatite, icterícia e alterações nos testes de função renal.

A partir de experiência clínica cumulativa, não há diferenças significativas do aspecto clínico quanto à natureza, frequência, gravidade e reversibilidade das reações adversas entre o perfil de segurança de adultos e pacientes pediátricos (na faixa etária aprovada maiores de 12 anos).

Se for observada qualquer outra reação não descrita nesta bula, informe seu médico.

Notificação de Evento Adverso

Para a avaliação contínua da segurança do medicamento é fundamental o conhecimento de seus eventos adversos. Notifique qualquer evento adverso ao SAC Zambon (0800 017 70 11 ou www.zambon.com.br).

Em casos de eventos adversos notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A utilização prolongada de doses superiores às recomendadas ou a superdosagem pode resultar em acidose tubular renal e hipocalcemia. Foram notificados casos de sobredosagem em adultos e em doentes pediátricos.

Em geral, os sintomas de superdosagem incluem náuseas, dor epigástrica, vômitos (com sangue) e diarreia (com sangue), tonturas, espasmos, nistagmo e diplopia, cefaleias e zumbidos. Em caso de intoxicação grave, podem também ocorrer perturbações da função renal, hipotensão, diminuição da consciência e coma (não é claro se a perturbação da função renal é causada pela intoxicação ou pela hipotensão concomitante).

Em caso de intoxicação grave, pode ocorrer acidose metabólica.

Não existe um antídoto específico para o ibuprofeno. O tratamento inicial indicado é a realização de lavagem gástrica e a correção dos eletrólitos. O estômago deve ser esvaziado e é recomendável ao paciente vomitar. Se o paciente estiver inconsciente, lavagem gástrica e correção de anormalidades eletrolíticas devem ser consideradas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Informe-se também com o SAC Zambon (0800 017 7011 ou www.zambon.com.br) em casos de dúvidas

III- DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0084.0148

Responsável Técnica: Juliana Paes de Oliveira - CRF-SP 56.769

Produzido por:

ZAMBON SWITZERLAND LTD.

Via Indústria 13, 6814

Cadempino – Suíça

Importado e Registrado por:

ZAMBON Laboratórios Farmacêuticos Ltda.

Av. das Nações Unidas, 14.401 – Torre Jequitibá – 9º andar

Vila Gertrudes – São Paulo, SP – CEP: 04794-000

CNPJ: 61.100.004/0001-36

®Marca Registrada

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800 0177011

www.zambon.com.br

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 28/11/2025.





REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Castelo-Branco et AL. Efficacy and Safety of Ibuprofen Arginine in the treatment of primary dysmenorrhoea Clin Drug Invest 2004; 24(7):385-393
- De Miguel Rivero C. et al. Comparative efficacy of oral ibuprofen-arginine, intramuscular magnesian dipyrone and placebo in patients with postoperative pain following total hip replacement. Clinical Drug Investigation 1997 14:4 (276-285)
- Figueras Nadal C et al. Effectiveness and tolerability of ibuprofen-arginine versus paracetamol in children with fever of likely infectious origin. Acta Paediatr; 2002; 91:383-390
- Mansfield M et al. A comparison of ibuprofen arginine with morphine sulphate for pain relief after orthopaedic surgery. Eur J Anaesthesiol. 1996; 13(5):492-497
- Mehlisch DR. et al. A controlled comparative study of ibuprofen arginate versus conventional ibuprofen in the treatment of postoperative dental pain. J Clin Pharmacol 2002; 42: 904-911
- Polati E. et al. Minerva Stomatol. 1998; Jun;47(6):287- 92.
- Sandrini G et al. Effectiveness of Ibuprofen-arginine in the treatment of acute migraine attacks. Int. J. Clin. Pharm. Res. 1998; 18(3) 145-150

BPSSPIGRA1155V12

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

DADOS DA SUBMISSÃO ELETRÔNICA			DADOS DA PETIÇÃO/NOTIFICAÇÃO QUE ALTERA BULA				DADOS DAS ALTERAÇÕES DE BULAS		
Data do Expediente	Nº de Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº de Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20/05/2014	0389829/14-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Não aplicável	VPS1	Granulado. Todas as apresentações
26/05/2014	0412415/14-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Inclusão da Folha de Rosto, item exigido no Guia de Submissão Eletrônica.	VPS1	Granulado. Todas as apresentações
17/06/2015	0535674/14-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	III- DIZERES LEGAIS	VPS2	Granulado. Todas as apresentações
05/08/2015	0692479/15-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Atualização de Informações de Segurança	VPS3	Granulado. Todas as apresentações
02/10/2015	0879931/15-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	4. CONTRAINDICAÇÕES	VPS4	Granulado. Todas as apresentações
10/11/2015	0977932/15-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS4	Granulado. Todas as apresentações
30/09/2016	2341738/16-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	III- DIZERES LEGAIS	VPS5	Granulado. Todas as apresentações
20/06/2017	1237457/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	APRESENTAÇÕES III- DIZERES LEGAIS	VPS6	1155 MG GRAN CT 2 ENV AL PE X 3 G (SBR DAMASCO)
20/12/2017	2305175/17-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	III- DIZERES LEGAIS	VPS7	1155 MG GRAN CT 2 ENV AL PE X 3 G (SBR DAMASCO)
20/09/2018	0915956/18-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/05/2018	0431425/18- 5	Alteração na AFE de INDÚSTRIA do produto - ENDEREÇO DA SEDE	20/08/2018	III- DIZERES LEGAIS	VPS8	Granulado. Todas as apresentações
24/09/2018	0925094/18-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/09/2018	0920105/18-0	Inclusão de local de Embalagem secundária	21/09/2018	III- DIZERES LEGAIS	VPS9	1155 MG GRAN CT 2 ENV AL PE X 3 G (SBR DAMASCO)

15/04/2019	0338096/19-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/09/2016	2273465/16-1	Separação da bulas de 770 e 1155 mg, devido à isenção de prescrição da concentração de 770 mg 11190 - GGMED - Solicitação de enquadramento de medicamento como isento de prescrição 770 mg)	21/03/2019	APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO 1. INDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR III- DIZERES LEGAIS	BPSSPIGRA 1155V1	Granulado. Todas as apresentações de 1155 mg.
07/02/2020	0390054/20-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	BPSSPIGRA 1155V2	Granulado. Todas as apresentações.
28/08/2020	2904446/20-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	BPSSPIGRA 1155V3	Granulado. Todas as apresentações.
27/10/2020	3744979/20-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	BPSSPIGRA 1155V4	Granulado. Todas as apresentações.
12/05/2022	2716509/22-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/11/2021	4655648/21-0	Medicamentos e Insumos Farmacêuticos - (Alteração na AFE) de INDÚSTRIA do produto - ENDEREÇO DA SEDE	03/03/2022	III- DIZERES LEGAIS	BPSSPIGRA 1155V5	Granulado. Todas as apresentações.
18/10/2022	4833749/22-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	III- DIZERES LEGAIS	BPSSPIGRA 1155V6	Granulado. Todas as apresentações.

09/12/2022	5035749/22-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	BPSSPIGRA 1155V7	Granulado. Todas as apresentações.
21/12/2023	1456406/23-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/09/2023	0981579/23-0	Medicamentos e Insumos Farmacêuticos - (Alteração na AFE) de INDÚSTRIA do produto - ENDEREÇO DA SEDE	12/12/2023	III- DIZERES LEGAIS	BPSSPIGRA 1155V8	Granulado. Todas as apresentações.
04/03/2024	0261436/24-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	BPSSPIGRA 1155V9	Granulado. Todas as apresentações.
29/07/2024	1032158/24-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	4. CONTRAINDICAÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	BPSSPIGRA 1155V10	Granulado. Todas as apresentações.
16/10/2024	1421992/24-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 10.SUPERDOSE	BPSSPIGRA1155V11	Granulado. Todas as apresentações.

28/11/2025	Informação incluída após notificação	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES Correções textuais.	BPSPIGRA1155 V12	Granulado. Todas as apresentações.
------------	--------------------------------------	--	---	---	---	---	--	------------------	------------------------------------