

**Anexo A**

**PARARTRIN**

**CAZI QUIMICA FARMACÊUTICA IND. E COM. LTDA**

Comprimidos revestidos

300 mg e 600 mg

## PARARTRIN

ibuprofeno

comprimido revestido – 300 mg e 600 mg

### I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Nome comercial:** PARARTRIN

**Nome genérico:** ibuprofeno

### APRESENTAÇÃO

PARARTRIN 300 mg e 600 mg em embalagem contendo 30 comprimidos revestidos.

### VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

#### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

Ibuprofeno..... 300 mg e 600 mg

Excipiente q.s.p..... 1 com rev

Excipientes: gelatina, estearato de magnésio, croscarmelose sódica, amido, dióxido de silício coloidal, OPADRY 7006 (hipromelose + polietilenoglicol + macrogol), dióxido de titânio, talco, álcool isopropílico, cloreto de metileno e água purificada.

### II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

**Parartrin** (ibuprofeno) está indicado em todos os processos reumáticos [artrite reumatoide (AR), osteoartrite (OA), reumatismo articular] e nos traumas do sistema musculoesquelético, quando estiverem presentes componentes inflamatórios e dolorosos. **Parartrin** possui atividade antipirética.

**Parartrin** está indicado ainda no alívio da dor após procedimentos cirúrgicos em Odontologia, Ginecologia, Ortopedia, Traumatologia e Otorrinolaringologia.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

### Estudos

Eficácia antipirética e analgésica de 600 mg de ibuprofeno mostraram-se comparáveis à dose de 600 mg de ácido acetilsalicílico<sup>1,2</sup>. Em outro estudo, 600 mg de ibuprofeno se mostraram superiores a 750 mg de ácido mefenâmico e comparáveis a 800 mg de fenilbutazona<sup>2</sup>.

### Referências

1-David F. Salo, MD, PhD, Robert Lavery, MA, MICP, Vikram Varma, MD, Jennifer Goldberg, MS, PA-C, Tara Shapiro, DO, Alan Kenwood, MDA Randomized, Clinical Trial Comparing Oral Celecoxib 200 mg, Celecoxib 400 mg, and Ibuprofen 600 mg for Acute Pain. ACAD EMERG MED • January 2003, Vol. 10, No. 1.

2- John R Lewis, Evaluation of Ibuprofen (Motrin) A NEW RHEUMATIC AGENT, JAMA, July 1975 365-367.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Propriedades Farmacodinâmicas

O ibuprofeno tem ação farmacológica de um agente anti-inflamatório não esteroidal.

### Estudos clínicos

#### **Avaliação randomizada prospectiva da segurança integrada de celecoxibe versus ibuprofeno ou naproxeno (PRECISION).**

PRECISION foi um estudo duplo-cego de segurança cardiovascular em 24.081 pacientes com OA ou AR com doença cardiovascular (DCV) ou com alto risco de DCV comparando celecoxibe (200-400 mg por dia) com naproxeno (750-1000 mg por dia) e ibuprofeno (1800 -2400 mg por dia) durante o tratamento de 42 meses mais 1 mês de acompanhamento após a descontinuação do tratamento. O desfecho primário, a colaboração antiplaquetária de participantes (APTC), foi um composto de morte cardiovascular (incluindo morte hemorrágica), julgado independentemente, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal. Além disso, houve um subestudo de 4 meses em 444 pacientes com foco nos efeitos das três drogas na pressão arterial, conforme medido pelo monitoramento ambulatorial.

No que diz respeito ao parâmetro final do CV primário, o tempo para o primeiro evento APTC, demonstrou que o celecoxibe era estatisticamente significativamente não inferior ao ibuprofeno e não inferior ao naproxeno, e o ibuprofeno demonstrou ser estatisticamente significativamente não inferior ao naproxeno. A taxa de evento APTC foi de 2,7% no grupo ibuprofeno, versus 2,3% no grupo celecoxibe e 2,5% no grupo naproxeno na análise ITT, e foi de 1,9% versus 1,7% e 1,8%, respectivamente, na análise MITT. Verificou-se a partir do estudo que, entre os indivíduos com OA ou AR com DCV ou com alto risco de DCV, o tratamento com celecoxibe apresentava um risco de CV semelhante ou menor quando comparado ao ibuprofeno ou ao naproxeno, o ibuprofeno apresentava risco de CV semelhante ao naproxeno.

Durante o tratamento, o MACE (eventos cardiovasculares adversos principais, definidos como eventos APTC, revascularização coronária ou hospitalização por angina instável ou ataque isquêmico transitório) ocorreu mais frequentemente no grupo ibuprofeno (3,6%) em relação ao grupo celecoxibe (3,1%) e naproxeno (3,2%). O aumento do risco de ibuprofeno comparado ao celecoxibe definido como tempo para MACE foi estatisticamente significativo. Os eventos gastrointestinais clinicamente significativos (0,7%, 0,3% e 0,7% para ibuprofeno, celecoxibe e naproxeno, respectivamente) e anemia ferropriva de origem gastrointestinal clinicamente

significativa (0,7%, 0,3% e 0,8% para ibuprofeno, celecoxibe e naproxeno, respectivamente) ocorreram de forma semelhante nos grupos de ibuprofeno e naproxeno, mas com menor frequência no grupo celecoxibe; os aumentos de risco em relação ao celecoxibe foram estatisticamente significativos. O composto de eventos renais clinicamente significativos ou internação por ICC ou hipertensão no grupo ibuprofeno foi semelhante ao grupo naproxeno (1,7% vs. 1,5%), mas foi mais frequente em relação ao grupo celecoxibe (1,7% vs. 1,1%). O aumento do risco foi conduzido principalmente por eventos renais adjudicados (0,9% vs. 0,5%).

O subestudo ABPM mostrou, no mês 4, que os indivíduos tratados com ibuprofeno apresentaram aumento de 3,7 mmHg na pressão arterial sistólica (PAS) ambulatorial de 24 horas, enquanto que os indivíduos tratados com celecoxibe apresentaram diminuição de 0,3 mmHg e os indivíduos tratados com naproxeno apresentaram aumento de 1,6 mmHg. A diferença de 3,9 mmHg entre ibuprofeno e celecoxibe foi estatisticamente significativa e clinicamente significativa. O ibuprofeno não foi estatisticamente diferente do naproxeno na magnitude da alteração na PAS de 24 horas no mês 4.

### **Propriedades Farmacocinéticas**

O ibuprofeno é absorvido do trato gastrointestinal e o pico de concentração plasmática ocorre cerca de 1-2 horas após a ingestão. O ibuprofeno é amplamente ligado às proteínas plasmáticas e tem uma meia-vida de aproximadamente 2 horas. Ele é rapidamente excretado na urina principalmente como metabólito e seus conjugados. Aproximadamente 1% é excretado na urina como ibuprofeno inalterado e cerca de 14% como ibuprofeno conjugado.

### **Dados de Segurança Pré-Clínicos**

Estudos de reprodução conduzidos em ratos e coelhos em doses um pouco menores do que a dose máxima clínica não demonstraram qualquer evidência de desenvolvimento anormal. Como não houve estudos bem controlados em mulheres grávidas, este fármaco deve ser usado durante a gravidez somente se claramente necessário. Devido aos efeitos conhecidos dos fármacos anti-inflamatórios não esteroidais sobre o sistema cardiovascular (CV) fetal (fechamento do canal arterial), deve-se evitar seu uso durante a gravidez avançada. Assim como com outros fármacos conhecidos por inibir a síntese de prostaglandinas, um aumento na incidência de distocia e atraso no parto ocorreram em ratas.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

**Parartrin** é contraindicado em:

Pacientes que apresentam hipersensibilidade ao ibuprofeno, ou a qualquer de seus excipientes. Existe potencial de sensibilidade cruzada com ácido acetilsalicílico e outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Pacientes que apresentam a tríade do ácido acetilsalicílico (asma brônquica, rinite e intolerância ao ácido acetilsalicílico). Nesses pacientes foram registradas reações anafilactoides e reações asmáticas fatais.

No tratamento da dor perioperatória de cirurgia de revascularização do miocárdio (*by-pass*).

Em pacientes com insuficiência renal grave.

Em pacientes com insuficiência hepática grave.

Em pacientes com insuficiência cardíaca grave.

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Deve-se evitar o uso concomitante de ibuprofeno com AINEs sistêmicos não ácido acetilsalicílico, incluindo inibidores da ciclooxigenase 2 (COX-2). O uso concomitante de um AINE sistêmico com outro AINE sistêmico pode aumentar a frequência de úlceras gastrintestinais e sangramento.

### **Efeitos cardiovasculares (CV)**

Os AINEs podem causar um aumento no risco de eventos tromboticos CV graves, infarto do miocárdio e derrame, que podem ser fatais. O risco pode aumentar com a duração do uso. O aumento relativo deste risco parece ser semelhante naqueles com ou sem doença CV conhecida ou fatores de risco CV.

Contudo, pacientes com doença CV conhecida ou fatores de risco CV podem estar sob um risco maior em termos de incidência absoluta, devido ao aumento da taxa basal. A fim de minimizar o risco potencial para um evento CV em pacientes tratados com ibuprofeno, a menor dose eficaz deve ser usada pelo menor tempo possível. Médicos e pacientes devem estar alertas para o desenvolvimento de tais eventos, mesmo na ausência de sintomas CV prévios. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e/ou sintomas de toxicidade CV grave e as medidas a serem tomadas se isso ocorrer.

### **Hipertensão**

Tal como acontece com todos os AINEs, o ibuprofeno pode levar ao aparecimento de hipertensão nova ou agravamento da hipertensão preexistente, qualquer um desses pode contribuir para o aumento da incidência de eventos CV. Os AINEs, incluindo o ibuprofeno, devem ser usados com precaução em pacientes com hipertensão.

No subestudo do PRECISION-ABPM (avaliação randomizada prospectiva da segurança integrada de celecoxibe versus ibuprofeno ou naproxeno - Monitoramento ambulatorial da pressão arterial), no mês 4, os resultados demonstraram que a prescrição do ibuprofeno (600-800 mg 3 vezes ao dia) aumentou significativamente a média da PAS (pressão arterial sistólica) de 24 horas em relação ao celecoxibe, mas não comparado ao naproxeno (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacodinâmicas, Estudos clínicos para o subestudo ABPM).

A pressão arterial deve ser cuidadosamente monitorada durante o início do tratamento com ibuprofeno e em todo o decorrer da terapia.

### **Retenção de líquido e edema**

Assim como com outros fármacos conhecidos por inibir a síntese de prostaglandinas, foram observados retenção de líquidos e edema em alguns pacientes usando AINEs, incluindo o ibuprofeno. Portanto, o ibuprofeno deve ser usado com cautela em pacientes com função cardíaca comprometida e outras condições que a predisponham, ou piores pela retenção de líquidos. Os pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) préexistente ou hipertensão devem ser cuidadosamente monitorados.

### **Efeitos gastrintestinais (GI)**

Os AINEs, incluindo o ibuprofeno, podem causar eventos gastrintestinais (GI) graves incluindo inflamação, sangramento, ulceração e perfuração do estômago, intestino delgado ou grosso, que podem ser fatais. Quando sangramento ou ulceração gastrintestinal ocorre em pacientes recebendo o ibuprofeno, o tratamento deve ser descontinuado. A maioria dos pacientes sob risco de desenvolver esses tipos de complicações gastrintestinais com AINEs são os idosos, pacientes com doença CV, pacientes usando concomitante corticosteroides, medicamentos antiplaquetários (como o ácido acetilsalicílico), inibidores seletivos de recaptção de serotonina, pacientes que ingeriram álcool ou pacientes com história prévia de, ou com doença gastrintestinal ativa, tais como ulceração, sangramento gastrintestinal ou condições inflamatórias. Portanto, o ibuprofeno deve ser administrado com cautela nesses pacientes.

### **Efeitos hepáticos**

Da mesma forma que com outros AINEs, podem ocorrer elevações limítrofes em um ou mais testes laboratoriais hepáticos em até 15% dos pacientes. Essas anormalidades podem progredir, permanecer essencialmente inalteradas ou serem transitórias com a continuidade do tratamento. Pacientes com sinais e/ou sintomas sugerindo disfunção hepática ou com testes hepáticos anormais, devem ser avaliados quanto a evidências de desenvolvimento de reações hepáticas mais graves durante terapia com o ibuprofeno. Foram relatadas reações hepáticas graves, inclusive icterícia e casos de hepatite fatal, com o uso de ibuprofeno ou outros AINEs. Embora tais reações sejam raras, caso os testes hepáticos anormais persistam ou piores, caso se desenvolvam sinais e sintomas clínicos consistentes com doença hepática, ou se ocorrerem manifestações sistêmicas (por ex.: eosinofilia, rash cutâneo), o tratamento com o ibuprofeno deve ser suspenso.

### **Efeitos oftalmológicos**

Foram relatados diminuição da acuidade visual e/ou visão turva, escotomas e/ou alterações na "visão em cores". Se o paciente desenvolver quaisquer dessas reações durante o tratamento com o ibuprofeno, o medicamento deve ser descontinuado e o paciente submetido a um exame oftalmológico que inclua testes de campo visual central e visão de cores.

### **Reações cutâneas**

Reações cutâneas graves, algumas delas fatais, incluindo pustulose exantematosa generalizada aguda (PEGA), reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, foram relatadas muito raramente em associação com o uso de AINEs, incluindo o ibuprofeno. Os pacientes parecem estar sob um risco maior de desenvolverem esses eventos no início do tratamento, com o início do evento ocorrendo, na maioria dos casos, dentro do primeiro mês de tratamento. O ibuprofeno deve ser descontinuado ao primeiro sinal de rash cutâneo, lesões na mucosa ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

### **Efeitos renais**

Em raros casos, os AINEs, incluindo o ibuprofeno, podem causar nefrite intersticial, glomerulite, necrose papilar e síndrome nefrótica. Os AINEs inibem a síntese de prostaglandinas renais que atuam como auxiliares na manutenção da perfusão renal em pacientes cujo fluxo sanguíneo renal e volume sanguíneo são reduzidos. Nesses pacientes, a administração de um AINE pode precipitar uma descompensação renal evidente, que é tipicamente seguido pela recuperação, retornando-se ao estado pré-tratamento com a descontinuação do tratamento de AINEs.

Os pacientes que correm maior risco são aqueles com insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática, síndrome nefrótica e doença renal evidente. Tais pacientes devem ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento com AINEs. Como o ibuprofeno é eliminado principalmente pelos rins, pacientes com função renal significativamente prejudicada devem ser cuidadosamente monitorados e uma redução na dose deve ser antecipada para evitar acúmulo do fármaco. Os pacientes com alto risco de desenvolverem disfunção renal com o uso crônico de ibuprofeno devem ter a função renal avaliada periodicamente.

### **Uso com Anticoagulantes Orais**

O uso concomitante de AINEs, incluindo ibuprofeno, com anticoagulantes orais aumenta o risco de sangramento gastrointestinal (GI) e não gastrointestinal (não GI) e deve ser administrado com cautela. Anticoagulantes orais incluem varfarina/tipo cumarina e modernos anticoagulantes orais (p. ex., apixabana, dabigatran e rivaroxabana). A anticoagulação/INR deve ser monitorada em pacientes utilizando anticoagulante varfarina/tipo cumarina (vide item 6. Interações Medicamentosas).

### **Precauções gerais**

#### **Hipersensibilidade**

Cerca de 10% dos pacientes asmáticos podem ter asma sensível ao ácido acetilsalicílico. O uso de ácido acetilsalicílico em pacientes com asma sensível a esse medicamento foi associado ao broncoespasmo grave, que pode ser fatal. Uma vez que foi relatada reatividade cruzada, incluindo broncoespasmo, entre ácido acetilsalicílico e outros medicamentos AINEs em pacientes com sensibilidade ao ácido acetilsalicílico, o ibuprofeno não deve ser administrado a pacientes com esse tipo de sensibilidade ao ácido acetilsalicílico (vide item 4. Contraindicações) e deve ser usado com cautela em todos os pacientes com asma pré-existente. Podem ocorrer reações anafilactoides mesmo em pacientes sem exposição prévia ao ibuprofeno (vide item 4. Contraindicações).

O ibuprofeno, como outros agentes anti-inflamatórios não esteroidais, pode inibir a agregação plaquetária, embora esse efeito seja quantitativamente menor e tenha menor duração que o observado com o ácido acetilsalicílico. Foi demonstrado que o ibuprofeno prolonga o tempo de sangramento (porém dentro dos limites normais) em indivíduos normais. Como esse efeito pode ser mais acentuado em pacientes com distúrbios hemostáticos subjacentes, o ibuprofeno deve ser usado com cautela em indivíduos com defeitos intrínsecos da coagulação e naqueles utilizando anticoagulantes. A atividade antipirética e anti-inflamatória do ibuprofeno pode reduzir a febre e a inflamação, diminuindo assim a utilidade desses sinais como meio de diagnóstico na detecção de complicações de presumíveis condições dolorosas não-infecciosas e não-inflamatórias.

Relatou-se, raramente, meningite asséptica com febre e coma em pacientes em terapia com o ibuprofeno. Embora sua ocorrência seja mais provável em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e doenças do tecido conjuntivo relacionadas, ela foi relatada em pacientes que não apresentavam doença crônica subjacente. Se forem observados sinais ou sintomas de meningite em um paciente em tratamento com o ibuprofeno, deve-se considerar a possibilidade de relação com o tratamento.

#### **Anormalidades em testes laboratoriais**

Foi observada diminuição da hemoglobina em 1 g ou mais em aproximadamente 20% dos pacientes recebendo até 2.400 mg de ibuprofeno por dia. Achados similares foram observados com outros AINEs; o mecanismo é desconhecido.

#### **Precauções em populações especiais**

##### **Uso em Idosos**

A idade avançada exerce mínima influência na farmacocinética do ibuprofeno. Pacientes idosos ou debilitados toleram menos a ulceração e sangramento do que outros indivíduos, e a maioria dos relatos espontâneos de eventos gastrointestinais fatais ocorreu na população geriátrica. Alterações, relacionadas à idade, na fisiologia hepática, renal e do SNC, assim como condições de comorbidades e medicações concomitantes devem ser consideradas antes do início da terapia com o ibuprofeno. Monitoração cuidadosa e educação do paciente idoso são essenciais.

#### **Fertilidades, gravidez e lactação**

##### **Fertilidade**

Com base no mecanismo de ação, o uso de AINEs, pode retardar ou impedir a ruptura dos folículos ovarianos, o que tem sido associado com a infertilidade reversível em algumas mulheres. Em mulheres que têm dificuldade em engravidar ou que estão realizando estudos de infertilidade, a retirada de AINEs, incluindo o ibuprofeno deve ser considerada.

##### **Gravidez**

Não se recomenda a administração de ibuprofeno durante a gravidez. Estudos de reprodução em animais não mostraram evidências de anormalidades no desenvolvimento. Contudo, esses estudos não são sempre preditivos da resposta humana. Não existem estudos adequados e bem controlados em pacientes grávidas. Devido aos

efeitos conhecidos dos AINEs sobre o sistema CV fetal (fechamento do canal arterial), deve-se evitar seu uso durante o período tardio da gravidez.

A inibição da síntese das prostaglandinas pode afetar negativamente a gravidez. Dados de estudos epidemiológicos sugerem um risco aumentado de aborto espontâneo após o uso de inibidores da síntese de prostaglandinas no início da gravidez. Em animais, a administração de inibidores da síntese de prostaglandinas tem mostrado o aumento da perda de pré e pós-implantação.

Se usado durante o segundo ou terceiro trimestre da gravidez, os AINEs podem causar disfunção renal fetal que pode resultar na redução do volume de líquido amniótico ou oligoidrâmnio em casos graves. Tais efeitos podem ocorrer logo após o início do tratamento e são geralmente reversíveis. As mulheres grávidas utilizando ibuprofeno devem ser cuidadosamente monitoradas quanto ao volume de líquido amniótico.

### **Trabalho de Parto**

Da mesma forma que ocorre com outros fármacos que inibem a síntese de prostaglandinas, ocorreu um aumento da incidência de distocia e parto retardado em ratas. Não se recomenda o uso de ibuprofeno durante o trabalho de parto.

### **Lactação**

Em número limitado de estudos com um método de detecção de até 1 mcg/mL não se mostrou a presença de ibuprofeno no leite de nutrizas. Entretanto, devido à natureza limitada desses estudos e dos possíveis efeitos adversos dos fármacos inibidores de prostaglandinas em neonatos, o ibuprofeno não é recomendado no período de amamentação.

**Primeiro e segundo trimestre de gravidez: Parartrin é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

**Terceiro trimestre de gravidez: Parartrin é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

### **Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas**

O efeito de ibuprofeno na habilidade de dirigir e operar máquinas não foi estudado.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

- **anticoagulantes:** diversos estudos controlados de curto prazo não conseguiram demonstrar que ibuprofeno afeta significativamente o tempo de protrombina ou uma variedade de outros fatores de coagulação quando administrado a indivíduos sob tratamento com anticoagulantes do tipo cumarínicos. No entanto, foi relatado sangramento quando ibuprofeno foi administrado a pacientes em uso de anticoagulantes do tipo cumarínicos. Deve-se ter cautela quando se administrar ibuprofeno a pacientes em terapia com anticoagulantes (vide item 5. Advertências e Precauções – Anormalidades em testes laboratoriais).

- **anti-hipertensivos incluindo diuréticos, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), antagonistas da angiotensina II (AIIA) e betabloqueadores:** os AINEs podem reduzir a eficácia dos diuréticos e outros fármacos anti-hipertensivos incluindo inibidores da ECA, antagonistas da angiotensina II e betabloqueadores.

Em pacientes com função renal prejudicada (por ex.: pacientes desidratados ou idosos com comprometimento da função renal), a coadministração de um inibidor da ECA ou um antagonista da angiotensina II e/ou diuréticos com um inibidor da ciclooxigenase pode aumentar a deterioração da função renal, incluindo a possibilidade de insuficiência renal aguda, que geralmente é reversível. A ocorrência dessas interações deve ser considerada em pacientes usando ibuprofeno com inibidores da ECA ou um antagonistas da angiotensina II e/ou diuréticos.

Portanto, a administração concomitante desses fármacos deve ser feita com cautela, especialmente em pacientes idosos. Os pacientes devem ser hidratados adequadamente e a necessidade de monitorar a função renal deve ser avaliada no início do tratamento concomitante e periodicamente.

- **ácido acetilsalicílico:** o uso crônico e concomitante de ibuprofeno e ácido acetilsalicílico não é recomendado. O ibuprofeno interfere no efeito antiplaquetário do ácido acetilsalicílico em baixa dosagem e pode, assim, interferir no tratamento profilático de doença CV.

- **corticosteroides:** aumento do risco de ulceração gastrointestinal ou sangramento.

- **ciclosporina:** devido aos efeitos sobre as prostaglandinas renais, os AINEs como ibuprofeno podem aumentar o risco de nefrotoxicidade com ciclosporina.

- **diuréticos:** estudos clínicos, bem como observações randômicas, mostraram que o ibuprofeno pode reduzir o efeito natriurético da furosemida, tiazidas ou outros diuréticos em alguns pacientes. Essa atividade foi atribuída à inibição da síntese renal de prostaglandina por ibuprofeno e outros AINEs. Portanto, quando ibuprofeno for adicionado ao tratamento de pacientes recebendo furosemida, tiazida ou outros diuréticos, ou quando a furosemida, tiazida ou outros diuréticos forem adicionados ao tratamento de pacientes recebendo ibuprofeno, os pacientes devem ser cuidadosamente observados para se determinar se foi obtido o efeito desejado do diurético (vide item 5. Advertências e Precauções – Efeitos renais).

- **lítio:** o ibuprofeno produziu uma elevação clinicamente significativa dos níveis plasmáticos de lítio e uma redução no *clearance* renal do lítio, em um estudo com 11 voluntários normais. A concentração média mínima de lítio aumentou 15% e o *clearance* renal do lítio foi significativamente mais baixo durante o período de administração simultânea dos medicamentos. Esse efeito foi atribuído à inibição da síntese renal de prostaglandina. Portanto, quando ibuprofeno e lítio são administrados simultaneamente, os pacientes devem ser cuidadosamente observados para detecção de sinais de toxicidade por lítio. (Deve-se atentar para as informações para prescrição do lítio, antes do uso com terapia atual.).

- **antagonistas H2:** em estudos com voluntários humanos, a coadministração de cimetidina ou ranitidina não alterou significativamente a concentração sérica do ibuprofeno.

- **metotrexato:** deve-se ter cautela quando metotrexato é administrado concomitantemente com AINEs, incluindo ibuprofeno, porque a administração de AINEs pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de metotrexato, especialmente em pacientes recebendo altas doses de metotrexato.

- **tacrolimo:** possível aumento do risco de nefrotoxicidade quando AINEs são administrados com tacrolimo.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

**Parartrin** deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade e pode ser utilizado por 36 meses a partir da data de fabricação.

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

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

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**“TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.”**

**Características do produto:** Comprimido revestido branco a levemente amarelado.

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Efeitos indesejáveis podem ser minimizados usando-se a menor dose eficaz de **Parartrin** dentro do menor tempo necessário para controlar os sintomas.

Não se deve exceder a dose diária total de 3.200 mg. Na ocorrência de distúrbios gastrintestinais, administrar **Parartrin** com as refeições ou leite. Em condições crônicas, os resultados terapêuticos de **Parartrin** são observados no prazo de alguns dias a uma semana, porém na maioria dos casos esses efeitos são observados em duas semanas de administração.

A dose recomendada é de 600 mg 3 ou 4 vezes ao dia. A posologia de **Parartrin** deve ser adequada a cada caso clínico, e pode ser diminuída ou aumentada a partir da dose inicial sugerida, dependendo da gravidade dos sintomas, seja no início da terapia ou de acordo com a resposta obtida.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

A probabilidade de relação causal com o ibuprofeno existe para as seguintes reações adversas:

**Infecções e infestações:** cistite e rinite.

**Distúrbios do sangue e do sistema linfático:** agranulocitose, anemia aplástica, eosinofilia, anemia hemolítica (algumas vezes Coombs positivo), neutropenia, pancitopenia, trombocitopenia com ou sem púrpura, e inibição da agregação plaquetária.

**Distúrbios do sistema imune:** reações anafilactoides e anafilaxia.

**Distúrbios metabólicos e nutricionais:** redução do apetite e retenção de líquidos (geralmente responde prontamente à descontinuação do medicamento).

**Distúrbios psiquiátricos:** confusão, depressão, labilidade emocional, insônia, nervosismo.

**Distúrbios do sistema nervoso:** meningite asséptica com febre e coma, convulsões, tontura, cefaleia, sonolência.

**Distúrbios visuais:** ambliopia, visão embaçada e/ou diminuída, escotoma e/ou alterações na visão de cores e olhos secos.

**Distúrbios do ouvido e labirinto:** perda da audição e zumbido.

**Distúrbios cardíacos:** insuficiência cardíaca congestiva em pacientes com função cardíaca limítrofe e palpitações.

**Distúrbios vasculares:** hipotensão e hipertensão.

**Distúrbios respiratórios, torácico e mediastinal:** broncospasmo e dispneia.

**Distúrbios gastrintestinais:** cólicas ou dores abdominais, desconforto abdominal, constipação, diarreia, boca seca, duodenite, dispepsia, dor epigástrica, sensação de plenitude do trato gastrintestinal (eructação e flatulência), úlcera gástrica ou duodenal com sangramento e/ou perfuração, gastrite, hemorragia gastrintestinal, úlcera gengival, hematêmese, indigestão, melena, náuseas, esofagite, pancreatite, inflamação do intestino delgado ou grosso, vômito e úlcera no intestino delgado e grosso e perfuração do intestino delgado e grosso.

**Distúrbio hepatobiliar:** insuficiência hepática, necrose hepática, hepatite, síndrome hepato-renal, icterícia.

**Distúrbios da pele e tecido subcutâneo:** PEGA, alopecia, DRESS, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, síndrome de Lyell (necrólise epidérmica tóxica), reações de fotossensibilidade, prurido, rash (inclusive do tipo maculopapular), síndrome de Stevens-Johnson, urticária e erupções vesículo-bolhosas.

**Distúrbios renais e urinários:** insuficiência renal aguda em pacientes com significativa disfunção renal pré-existente, azotemia, glomerulite, hematúria, poliúria, necrose papilar renal, necrose tubular e nefrite túbulointersticial e síndrome nefrótica e glomerulonefrite de lesão mínima.

**Distúrbios gerais e no local de administração:** edema.

**Laboratorial:** pressão sanguínea elevada, diminuição da hemoglobina e hematócrito, diminuição do *clearance* de creatinina, teste de função hepática anormal e tempo de sangramento prolongado.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## 10. SUPERDOSE

A toxicidade depende da quantidade ingerida e do tempo decorrido desde a ingestão da superdose de ibuprofeno. Como a resposta do paciente pode variar consideravelmente, deve-se avaliar cada caso individualmente. Embora raramente, foi relatada na literatura médica toxicidade grave e morte por superdosagem de ibuprofeno. Os sintomas de superdose mais frequentemente relatados incluem dor abdominal, náuseas, vômitos, letargia e sonolência. Outros sintomas do sistema nervoso central incluem cefaleia, zumbido, depressão do SNC e convulsões. Podem ocorrer, raramente, acidose metabólica, coma, insuficiência renal aguda e apneia (principalmente em crianças muito jovens). Também foi relatada toxicidade CV, incluindo hipotensão, bradicardia, taquicardia e fibrilação atrial. O tratamento da superdose aguda de ibuprofeno é basicamente de suporte. O conteúdo gástrico deve ser esvaziado por meios apropriados. Pode ser necessário o controle da hipotensão, acidose e sangramento gastrintestinal. O valor da hemodiálise é mínimo porque apenas uma pequena fração da dose ingerida é recuperada.

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

## III - DIZERES LEGAIS

Reg. MS nº 1.0715.0059.001-4 – 300 mg

Reg. MS nº 1.0715.0059.002-2 – 600 mg

Farmacêutico Responsável: João Carlos S. Coutinho – CRF-SP nº 30.349

**CAZI QUÍMICA FARMACÊUTICA INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA**

Rua Antônio Lopes, 134 – Jandira – São Paulo

CEP: 06612-090 - Tel. (11) 4707-5155 - SAC 0800-7706632

CNPJ: 44.010.437/0001-81 - Indústria Brasileira

**Venda sob prescrição médica.**

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 07/08/2017.**



**Anexo B**

**Histórico de alteração para a bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	N.º do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
14/08/2013	0673376/13-0	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/08/2013	0673376/13-0	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	----	1ª submissão	VP/VPS	300 mg com rev env kraft poliet x 30 600 mg com rev env kraft poliet x 30
09/11/2017	2191127/17-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/11/2017	2191127/17-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	2. Resultados de eficácia  3. Características farmacológicas  4. Contraindicações  5. Advertências e Precauções  6. Interações medicamentosas  8. Posologia e Modo de usar  III – Dizeres legais (alteração do Resp.Técnico)	VPS	300 mg com rev env kraft poliet x 30 600 mg com rev env kraft poliet x 30

19/11/2019	3189895/19-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/11/2019	3189895/19-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	I. Identificação do medicamento  1. Indicações  3. Características farmacológicas  4. Contraindicações  5. Advertências e Precauções  7. Cuidados de armazenamento do medicamento  9. Reações adversas  10. Superdose	VPS	300 mg com rev env kraft poliet x 30 600 mg com rev env kraft poliet x 30
25/11/2019	3246242/19-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/11/2019	3246242/19-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	I – Identificação do medicamento (300 mg)	VP/VPS	300 mg com rev env kraft poliet x 30 600 mg com rev env kraft poliet x 30
27/11/2020		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	27/11/2020		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12		8. Posologia e modo de usar  9. Reações Adversas	VPS	300 mg com rev env kraft poliet x 30 600 mg com rev env kraft poliet x 30