

**Advil® 12h
(ibuprofeno)**

**PF Consumer Healthcare
Brazil Importadora e
Distribuidora de
Medicamentos Ltda.**

**Comprimidos Revestidos de Liberação Prolongada
600 mg**

Advil® 12h

ibuprofeno

APRESENTAÇÕES

Cartuchos com blisters de 6 e 12 comprimidos revestidos de liberação prolongada.
Caixa com 18 blisters de 2 comprimidos revestidos de liberação prolongada.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de liberação prolongada contém 600mg de ibuprofeno (200 mg de Liberação Imediata / 400 mg de Liberação Prolongada).

Excipientes (componentes não ativos): cera de carnaúba, dióxido de silício coloidal, amido de milho, croscarmelose sódica, hipromelose, celulose microcristalina, polidextrose, propilenoglicol, amido pré-gelatinizado, lauril sulfato de sódio, ácido esteárico, dióxido de titânio, macrogol, álcool isopropílico, azul de indigotina (FD&C n.º 2) e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Advil® 12h fornece alívio rápido e de longa duração para as seguintes dores, por até 12 horas:

- Dores de cabeça, incluindo cefaleia tensional e dor de enxaqueca;
- Alívio temporário de dores de leve a moderada intensidade, tais como: musculares (mialgia), nas articulações (artralgia), nas costas (lombalgia), de gripe e resfriados comuns, dor de dente e de extrações dentárias, e dor menstrual;
- Alívio de dores associadas a: inflamação da garganta, dor pós-traumática (contusão, hematomas), excesso de esforço físico, lesões leves oriundas da prática esportiva, entorses, distensões, tendinites.

Advil® 12h também está indicado para diminuição da febre com duração por mais de 6 horas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e a segurança de ibuprofeno (IBU) 200 mg e 400 mg na formulação de Liberação Imediata (LI) para o tratamento da dor e da febre estão bem estabelecidas. Duas revisões trazem informações abrangentes sobre a farmacocinética (PK) e farmacodinâmica (PD) da formulação de LI [Rainsord, 2009; Pierce, 2010].

O programa de desenvolvimento clínico para IBU 600 mg em comprimidos de liberação imediata (LI)/liberação prolongada (LP) consistiu em três estudos farmacocinéticos para investigar a disponibilidade de IBU 600 mg de LI/LP comparado com 3 doses consecutivas de IBU 200 mg (administradas a cada 4 horas), - vide Características Farmacológicas; dois estudos de eficácia (AK-09-07 e AK-10-13) e um estudo de rotulagem e uso real (B4371008 ou AK-10-11) – vide Reações Adversas.

Os dois estudos de eficácia (AK-09-07 e AK-10-13) foram realizados utilizando o modelo de dor dentária pós-cirúrgica. Nesse modelo, os indivíduos são recrutados para receber o medicamento em estudo após a extração cirúrgica de terceiros molares impactados. No Estudo AK-10-13, os pacientes tiveram pelo menos 2 terceiros molares extraídos, e no Estudo AK-09-07, os pacientes tiveram 1 ou 2 terceiros molares extraídos. Em ambos os estudos, pelo menos 1 dos molares extraídos apresentava impaction óssea mandibular parcial ou total. O modelo de dor dentária pós-cirúrgica é amplamente utilizado e demonstrou sensibilidade analgésica. Os resultados obtidos com este modelo foram favoravelmente comparados com aqueles de outros modelos de dor (como cirurgia geral, cirurgia gineco-obstétrica e bunionectomia) [Cooper, 2010] e, portanto, respaldam a possibilidade de generalizar a dor dentária para outros quadros de dor. A intensidade da dor acima de 12 horas após a extração do terceiro molar é consistente e bem caracterizada, proporcionando sensibilidade em comparação com o placebo e à capacidade de discriminar entre as doses analgésicas. [Cooper, 1976; Cooper, 1991].

Ambos os estudos, AK-09-07 (Estudo de Dose Única de Ibuprofeno 600 mg de LP na Dor de Dente) e AK-10-13 (Estudo de Dose Múltipla de Ibuprofeno 600 mg de LP na Dor de Dente), avaliando a eficácia e segurança para demonstrar que o Ibuprofeno 600 mg de LI/LP proporcionou um rápido início de analgesia, que se prolongou por pelo menos 12 horas. Dados agrupados até 12 horas dos 2 estudos de eficácia demonstram que foi alcançada uma eficácia analgésica significativa com Ibuprofeno 600 mg LI/LP, em comparação com placebo, para todos os parâmetros analisados, em todos os pontos no tempo, até 12 horas após a primeira dose e em todos os subgrupos analisados. Os principais desfechos são apresentados na tabela abaixo.

Principais desfechos nos estudos AK-09-07 e AK-10-13 em conjunto (Indivíduos ITT)

Desfecho	IBU 600 mg LI/LP (N=163)	Placebo (N=81)	d	Valor p	IC 95% (d)
	Média Ajust. (SE)	Média Ajust. (EP)			
SPRID 0-12 h	47,01(1,78)	9,78(2,43)	37,23	<0,001*	31,28, 43,18
Desfecho	Média Pond. (EP)	Média Pond. (EP)	d	Valor p	IC 95% (d)
Proporção que requer TR por 12 h	0,24 (0,04)	0,80 (0,04)	-0,56	<0,001*	-0,67, -0,44
Desfecho	Tempo Médio (h) ^a	Tempo Médio (h) ^a	HR	p-value	95% IC (HR)
Tempo para TR	>12	1,67	0,143	<0,001*	0,09, 0,22
Tempo para FPRC	0,48	>6	6,82	<0,001*	4,20, 11,06
Tempo para MR	1,02	>6	7,99	<0,001*	4,90, 13,01

*= Estatisticamente significativa no nível 0,05.

Abreviaturas: Ajust.=Ajustado; IC=Intervalo de Confiança; d= Diferença de tratamento com base nos meios ajustados/ponderados; FPRC = Primeiro Alívio Perceptível Confirmado por Alívio Significante; h=horas; HR=Taxa de Risco; IBU=Ibuprofeno; LI/LP=Liberção Imediata / Liberação Prolongada; ITT=Intenção de Tratar; mg=Miligrama(s); MR=Alívio Significante; N=Número total de indivíduos; TR=Terapia de Resgate; EP=Erro Padrão; SPRID= Soma da Pontuação de Alívio da Dor e da Diferença da Intensidade da Dor; Pond.=Ponderado.

Uso do método de Simon e Lee (1982)

Em resumo, os resultados derivados do programa de desenvolvimento clínico concluído até à data respaldam a eficácia e segurança do comprimido de Advil® 12h.

Referências Bibliográficas:

- Cooper SA, Beaver WT. A model to evaluate mild analgesics in oral surgery outpatients. Clin Pharmacol Ther 1976; 20:241-50.
- Cooper SA, Desjardins PJ. The value of the dental impaction pain model in drug development. Methods Mol Biol 2010; 617:175-90.
- Cooper SA. Single-dose analgesic studies: The upside and downside of assay sensitivity. In: Max MB, Portenoy RK, Laska, EM, editors. Advance in Pain Research and Therapy: The design of analgesic clinical trials. New York: Raven Press: 1991: p. 117-125.
- Pierce CA, Voss B. Efficacy and Safety of Ibuprofen and Acetaminophen in Children and Adults: A Meta-analysis and Qualitative Review. Ann Pharmacother 2010; 44:489-506
- Rainsford KD. Ibuprofen: Pharmacology, Efficacy and Safety. Inflammopharmacol 2009; 17:275-342.
- Study AK-09-07. Ibuprofen 600 mg Extended Release (ER) Single-Dose Dental Pain Study
- Study AK-10-13. A Multiple Dose Dental Pain Study of an Ibuprofen 600 mg Extended Release Caplet

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Cada comprimido revestido de 600 mg de ibuprofeno possui uma dupla camada (200 mg de Liberação Imediata / 400 mg de Liberação Prolongada). A primeira camada se dissolve rapidamente para imediato alívio da dor. A segunda camada é liberada lentamente para proporcionar até 12 horas de alívio da dor.

Estudos demonstraram que após sua administração, o efeito se inicia em cerca de 15 a 30 minutos, com ação prolongada por até 12 horas.

3.1. Mecanismo de Ação

O ibuprofeno, assim como todos os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), é um medicamento analgésico, antipirético e anti-inflamatório [Insel, 1996]. Há fortes evidências que sustentam que o principal mecanismo de ação do ibuprofeno (como outros AINEs) está relacionado à diminuição da biossíntese das prostaglandinas [Nozu, 1978].

As prostaglandinas são compostos naturais derivados de ácidos graxos, amplamente distribuídos nos tecidos. Acredita-se que seja um fator comum de causa de dor, febre e inflamação. Acredita-se que as prostaglandinas sensibilizam os tecidos para mediadores causadores de dor e inflamação, como a histamina, a 5-hidroxitriptamina e as cininas. A enzima que catalisa a etapa responsável pela biossíntese das prostaglandinas é a endoperoxídeo-prostaglandina sintase, também conhecida como ciclooxigenase. Existem evidências significativas de que o principal mecanismo da ação analgésica/antipirética dos AINEs é a inibição da biossíntese das prostaglandinas [Moncada, 1979]. Outros efeitos farmacológicos, como lisossoma e estabilização da membrana plasmática, foram observados, porém a relevância potencial desses efeitos para a analgesia e antipirese induzidas pelo ibuprofeno não está esclarecida.

O ibuprofeno inibe reversivelmente a agregação plaquetária.

Dados experimentais sugerem que o ibuprofeno pode inibir o efeito de doses baixas de ácido acetilsalicílico na agregação plaquetária quando administrado concomitantemente. A relevância clínica não é conhecida

3.2. Farmacocinética

Absorção: O ibuprofeno é rápido e quase totalmente absorvido. Em adultos, o pico da concentração sérica é atingido em 1-2 horas. O alimento diminui a taxa, mas não a extensão da absorção [Adams, 1979].

Distribuição: O volume de distribuição em adultos após administração oral é de 0,1-0,2 L/kg [Davies, 1998].

Em concentrações terapêuticas, o ibuprofeno liga-se fortemente ao plasma humano total e ao sítio II da albumina purificada [Davies, 1998]. No caso de doses repetidas, não há acúmulo apreciável de ibuprofeno ou de seus metabólitos no plasma [Adams, 1979].

O ibuprofeno é amplamente distribuído por todo o corpo, liga-se extensivamente (~99%) às proteínas plasmáticas e aparece no leite materno em concentrações muito baixas.

A excreção de ibuprofeno no leite materno após ingestão de um comprimido de 400 mg de ibuprofeno a cada 6 horas por cinco doses ficou abaixo do nível de detecção (isto é, 1 µg/mL) [Albert, 1984]. No entanto, um estudo posterior com um ensaio mais sensível mostrou que o ibuprofeno é rapidamente excretado no leite materno 30 minutos após a ingestão oral de 400 mg de ibuprofeno numa concentração de 13 ng/mL. Foi determinada a proporção de leite: plasma de 1:126 e a exposição de um lactente foi calculada como sendo aproximadamente 0,0008% da dose materna [Walter, 1997]. Não se sabe se o ibuprofeno atravessa a placenta.

Metabolismo: O ibuprofeno é uma mistura racêmica de ibuprofeno R(-) e ibuprofeno S(+). O ibuprofeno R(-) sofre extensa conversão enantiomérica para S-(+) ibuprofeno em humanos, com uma média entre 53% e 65% [Rudy, 1995]. Acredita-se que o ibuprofeno S-(+) seja o enantiômero farmacologicamente mais ativo. No plasma e na urina foram identificados dois metabólitos principais, o ácido 2-[4-(2-carboxipropil) fenil] propiônico e o ácido 2-[4-(2-hidroxi-2-metilpropil) propiônico [Mills, 1973]. Os metabólitos 1-hidroxi-ibuprofeno e 3-hidroxi-ibuprofeno também foram encontrados na urina em concentrações muito pequenas [Giachetti, 1985; Brooks, 1974]. O citocromo P450 (CYP) 2C9 foi identificado como o mais importante catalisador para a formação de todos os metabólitos oxidativos de R(-) e S-(+) ibuprofeno [Leeman, 1993]. Cerca de 80% de uma dose é recuperada na urina, principalmente como carboximetabólitos e hidroximetabólitos conjugados [Davies, 1998]. Em ratos, o ibuprofeno não parece induzir a formação de enzimas metabolizantes [Mills, 1973].

Cerca de 90% de uma dose é metabolizada pelo fígado (oxidação) na forma de dois metabólitos inativos.

Excreção: A meia-vida plasmática do ibuprofeno em adultos é de 1,5-2,0 horas [Dollery, 1991]. Os fármacos originais e seus metabólitos são excretados principalmente na urina; bile e fezes são rotas de eliminação relativamente menos significantes. A recuperação total na urina é entre 70% e 90% da dose administrada em 24 horas [Davies, 1998]. O restante da dose administrada é eliminado pelas fezes.

Não há evidência de um metabolismo ou eliminação diferenciada de ibuprofeno em idosos. Uma avaliação farmacocinética do ibuprofeno em indivíduos idosos (65 a 78 anos) em comparação com indivíduos adultos jovens (22 a 35 anos) constatou que não havia diferença clinicamente significativa nos perfis cinéticos do ibuprofeno para essas faixas etárias [Albert, 1984]. Além disso, não houve diferença estatisticamente significativa entre as duas populações no padrão de excreção urinária da droga e seus principais metabólitos.

A meia-vida do ibuprofeno no plasma é de aproximadamente 2 horas.

A meia-vida de eliminação em indivíduos saudáveis e pessoas com doença hepática e renal é de 1,8 horas a 3,5 horas, respectivamente. O ibuprofeno aparece no leite materno em concentrações muito baixas.

Referências Bibliográficas:

- Adams SS, Buckler JW: Ibuprofen and flurbiprofen. Clinics Rheum Dis 1979; 5: 359-379.
- Albert KS, Gernaat RN: Pharmacokinetics of ibuprofen. Am J Med 1984; 77: 40-46.
- Albert KS, Gillespie WR, Wagner JG, Pau A, Lockwood GF: Effects of age on the clinical pharmacokinetics of ibuprofen. Am J Med 1984; 77: 47-50.
- Brooks CJW, Gilbert MT: Studies of urinary metabolites of 2-(4-isobutylphenyl) propionic acid by gas-liquid chromatography-mass spectrometry (GC-MS). J Chromatogr 1974; 99: 541-551.
- Davies NM: Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years. ClinPharmacokinet 1998; 34: 101-154.
- Dollery C: Ibuprofen. In Therapeutic Drugs, 1st ed, Churchill Livingstone, 11-14. 1991.
- Giachetti C, Zanolio G, Canali S: Topical administration of ibuprofen in man. Simultaneous determination of the drug and its metabolites in urine by high resolution gas chromatography. J High Res ChromatogrCommun 1985; 8: 465-468.
- Insel, PA. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In MolinoffPB, RuddonRW, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill, 1996: 617-657.
- Leeman TD, Tanson C, Bonnabry C, Dayer P: A major role for cytochrome P450TB (CYP2C subfamily) in the actions of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Drugs ExpClin Res 1993; 19: 189-195.
- Mills RFN, Adams SS, Cliffe EE, et al: The metabolism of ibuprofen. Xenobiotica 1973; 3(9):589.
- Moncada S, Vane JR: Mode of action of aspirin-like drugs. Intern Med 1979; 24: 1-22.
- Nozu K: Flurbiprofen: Highly potent inhibitor of prostaglandin synthesis. BiochimBiophysActa 1978; 529: 493-496.
- Rudy AC, Knight PM, Brater DG, Hall SD: Enantioselective disposition of ibuprofen in elderly persons with and without renal impairment. J PharmacolExpTher 1995; 273: 88-93.
- Walter K, Dilger C: Ibuprofen in human milk. Br J Pharmacol 1997; 44: 211-212.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- hipersensibilidade e/ou alergia ao ibuprofeno ou a qualquer outro componente da fórmula;
- em pacientes em que asma, angioedema, urticária ou rinite aguda são causados pelo uso de ácido acetilsalicílico ou outros anti-inflamatórios não esteroides (AINEs);
- durante os últimos 3 meses de gravidez;
- em pacientes com úlcera péptica ativa ou prévia;
- em pacientes com histórico de sangramento ou perfuração gastrointestinal superior, relacionada à terapia anterior com AINEs;
- em pacientes com insuficiência hepática;
- em pacientes com insuficiência renal (GFR < 15mL/min);
- em pacientes com insuficiência cardíaca severa (Classe IV NYHA).

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

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

O medicamento Advil 12h possui Categoria B de risco de uso do medicamento durante a gravidez: Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram riscos, mas que não foram confirmados em estudos controlados em mulheres grávidas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O uso deve ser feito com cautela em pacientes idosos que são mais propensos a eventos adversos.

Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados utilizando a dose mínima eficaz durante o menor período de tempo possível.

O uso concomitante de Advil 12h com outros AINEs sistêmicos, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2, deve ser evitado devido ao potencial de efeitos indesejáveis aditivos.

Infecções: Como outros AINEs, o ibuprofeno pode mascarar os sinais e sintomas de infecção devido às suas propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas.

Asma pré-existente: O broncoespasmo pode ser precipitado em pacientes que sofrem ou com história prévia de asma ou doença alérgica ou pólipos nasais.

Efeito hepático: recomenda-se cautela e acompanhamento regular pelo prescritor no caso de uso de ibuprofeno em pacientes com função hepática prejudicada, pois sua condição pode ser exacerbada.

Efeitos renais: O uso de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) pode resultar na deterioração da função renal. Tal como acontece com outros AINEs, a administração prolongada de ibuprofeno resultou em necrose papilar renal e outras alterações patológicas renais. A toxicidade renal também foi observada em pacientes nos quais as prostaglandinas renais desempenham um papel compensatório na manutenção da perfusão renal. Nesses pacientes, a administração de um AINE pode causar uma redução dependente da dose na formação de prostaglandinas e, secundariamente, no fluxo sanguíneo renal, o que pode precipitar uma descompensação renal evidente. Como retenção de líquidos e edema foram relatados em associação com AINEs, incluindo ibuprofeno, é necessária cautela em pacientes com insuficiência cardíaca ou renal, história de hipertensão, idosos, pacientes recebendo tratamento concomitante com diuréticos ou medicamentos que podem afetar significativamente a função renal, e naqueles pacientes com depleção substancial do volume extracelular de qualquer causa, por ex. antes ou depois de uma grande cirurgia. O monitoramento da função renal é recomendado como medida de precaução ao usar ibuprofeno nesses casos. A descontinuação da terapia com AINEs geralmente é seguida pela recuperação do estado pré-tratamento.

Efeitos cardiovasculares e cerebrovasculares: Ensaios clínicos e dados epidemiológicos sugerem que o uso de ibuprofeno, particularmente em altas doses (2.400 mg por dia) e em tratamento prolongado, pode estar associado a um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral). No geral, os estudos epidemiológicos não sugerem que uma dose baixa de ibuprofeno (por exemplo, ≤ 1200 mg por dia) esteja associada a um risco aumentado de infarto do miocárdio. Pacientes com hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva estabelecida (NYHA II-IV), doença cardíaca isquêmica, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular só devem ser tratados com ibuprofeno após consideração cuidadosa e altas doses (ou seja, 2.400 mg/dia) devem ser evitados. Considerações semelhantes devem ser feitas antes de iniciar o tratamento de longo prazo com ibuprofeno em pacientes com fatores de risco para eventos cardiovasculares (por exemplo, hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus e tabagismo).

Foram relatados casos de síndrome de Kounis em pacientes tratados com ibuprofeno. A síndrome de Kounis foi definida como sintomas cardiovasculares secundários a uma reação alérgica ou de hipersensibilidade associada à constrição das artérias coronárias, que potencialmente pode levar ao infarto do miocárdio.

LES (lupus eritematoso sistêmico) e doença mista do tecido conjuntivo: usar com cautela em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e doença mista do tecido conjuntivo devido ao risco aumentado de meningite asséptica. Meningite asséptica foi observada em raras ocasiões em pacientes sob terapia com ibuprofeno. Embora seja provavelmente mais provável de ocorrer em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e doenças relacionadas do tecido conjuntivo, foi relatado em pacientes que não têm uma doença crônica subjacente.

Efeitos gastrointestinais: Sangramento, ulceração ou perfuração gastrointestinal, que podem ser fatais, foram relatados com todos os AINEs em qualquer momento durante o tratamento, com ou sem sintomas de alerta ou história prévia de eventos gastrointestinais graves. O risco de hemorragia, ulceração ou perfuração gastrointestinal é maior com doses crescentes de AINEs, em pacientes com histórico de úlcera, particularmente se complicada com hemorragia ou perfuração, e em idosos. Como com todos os AINEs, incluindo o ibuprofeno, os prescritores devem ter cautela e garantir acompanhamento regular ao prescrever ibuprofeno a pacientes com sintomas indicativos de distúrbios gastrointestinais. Quando ocorrer sangramento ou ulceração gastrointestinal, o tratamento com ibuprofeno deve ser interrompido e os pacientes devem consultar um médico. A terapia combinada com agentes protetores (por exemplo, misoprostol ou inibidores da bomba de prótons) deve ser considerada para esses pacientes e também para pacientes que necessitam concomitantemente de baixa dose de ácido acetilsalicílico (AAS) ou outros medicamentos que possam aumentar o risco de efeitos gastrointestinais. Usar com cautela em pacientes recebendo medicação concomitante que possa aumentar o risco de gastrotoxicidade ou sangramento, como corticosteróides, ou anticoagulantes como a varfarina ou agentes antiplaquetários como o ácido acetilsalicílico. Usar com cautela em pacientes com doença intestinal inflamatória crônica (colite ulcerativa, doença de Crohn), pois essas condições podem ser exacerbadas.

Distúrbios da pele: descontinuar ao primeiro aparecimento de erupção cutânea, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade. Como reações cutâneas graves, algumas delas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, foram relatadas muito raramente em associação com o uso de AINEs. Os pacientes parecem estar sob maior risco dessas reações no início do tratamento, ocorrendo o início da reação na maioria dos casos no primeiro mês de tratamento.

Reações cutâneas graves, algumas delas fatais – 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 – foram relatadas com o uso de ibuprofeno. A maioria dessas reações ocorreu no primeiro mês de uso do ibuprofeno. O Advil 12h deve ser descontinuado imediatamente, aos primeiros sinais ou sintomas sugestivos dessas reações cutâneas graves.

Perda de líquidos em crianças: deve-se ter cuidado ao iniciar o tratamento com ibuprofeno em crianças com desidratação considerável. Existe um risco de insuficiência renal em crianças desidratadas.

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Os efeitos colaterais podem ser minimizados se o medicamento for administrado em sua dose correta e seu uso não for contínuo.

Fertilidade:

Não existem dados adequados sobre o uso de ibuprofeno em mulheres com potencial para engravidar. Há alguma evidência de que drogas que inibem a síntese de ciclo-oxigenase/prostaglandina, como o ibuprofeno, podem causar comprometimento da fertilidade feminina por um efeito na ovulação. Isso é reversível após a interrupção do tratamento. Deve-se ter cuidado quando usado por mulheres com potencial para engravidar.

Gravidez:

Não recomendado para uso durante a gravidez. Este produto é contra-indicado durante o terceiro trimestre de gravidez.

Não há dados suficientes sobre o uso de ibuprofeno em mulheres grávidas. Alguns estudos epidemiológicos sugerem um risco aumentado de aborto espontâneo após o uso de um inibidor da síntese de prostaglandinas (como os AINEs) na época da concepção; no entanto, os dados gerais dos estudos disponíveis são inconclusivos.

O ibuprofeno não deve ser usado durante os dois primeiros trimestres (primeiros seis meses) da gravidez, a menos que os benefícios esperados para a mãe superem os riscos potenciais para o feto.

O ibuprofeno é contra-indicado durante o terceiro trimestre de gravidez, pois há risco de fechamento prematuro do canal arterial fetal com possível hipertensão pulmonar persistente e também risco de insuficiência renal fetal com subsequente oligoidrâmnio. O início do trabalho de parto pode ser retardado e sua duração aumentada com risco aumentado de tendência a sangramento tanto na mãe quanto na criança.

A partir da 20ª semana de gestação, o uso de ibuprofeno pode causar oligoidrâmnio decorrente de disfunção renal fetal. Isso pode ocorrer logo após o início do tratamento e geralmente é reversível após a interrupção. O ibuprofeno deve ser interrompido se oligoidrâmnio for identificado.

Lactação:

O ibuprofeno é excretado no leite materno em concentrações muito baixas e considera-se improvável que afete adversamente o lactente amamentado.

Esse medicamento se enquadra na categoria B. Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. A paciente deve informar imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Capacidade de realizar tarefas que requerem julgamento, habilidades motoras ou cognitivas:

Efeitos indesejáveis, como tontura e distúrbios visuais, são possíveis após o uso de AINEs. Se afetados, os pacientes não devem dirigir ou operar máquinas.

Crianças:

Advil não deve ser usado em crianças abaixo de 12 anos.

Idosos:

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) devem ser usados com cautela especial em pacientes idosos que são mais propensos a eventos adversos (especialmente sangramento gastrointestinal e perfuração).

Insuficiência Renal:

Pacientes com insuficiência renal grave (GFR < 30mL/min) devem consultar um médico antes de tomar este medicamento.

Insuficiência Hepática:

Pacientes com insuficiência hepática devem procurar orientação médica antes de tomar este medicamento.

Doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco cardiovasculares significativos:

Pacientes com doença cardiovascular estabelecida (insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquêmica estabelecida, doença arterial periférica), hipertensão não controlada ou fatores de risco significativos para doença cardiovascular (por exemplo, hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus e tabagismo) devem ser tratados com ibuprofeno somente após consideração cuidadosa.

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

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.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e azul de indigotina.

Este medicamento contém 0,0014% de álcool isopropílico e pode causar intoxicação, especialmente em crianças.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O ibuprofeno não deve ser usado em combinação com outros medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), incluindo ácido acetilsalicílico e inibidores específicos da ciclo-oxigenase-2, pois podem aumentar o risco de efeitos adversos. O ibuprofeno pode inibir o efeito antiplaquetário do ácido acetilsalicílico. Pacientes sob tratamento antiplaquetário com ácido acetilsalicílico devem ser instruídos a consultar seu médico ou farmacêutico antes de tomar ibuprofeno.

Interações medicamento-medicamento

O ibuprofeno deve ser usado com cautela em combinação com os seguintes medicamentos, pois foram relatadas interações:

- Anticoagulantes: os AINEs podem potencializar os efeitos dos anticoagulantes, como a varfarina;
- Aminoglicosídeos: redução da função renal em indivíduos susceptíveis, diminuição da eliminação do aminoglicosídeo e aumento das concentrações plasmáticas;
- Diuréticos e anti-hipertensivos: como outros AINEs, o uso concomitante de ibuprofeno com diuréticos ou agentes anti-hipertensivos (por exemplo, betabloqueadores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA)) pode causar uma diminuição no seu efeito anti-hipertensivo. Portanto, a combinação deve ser administrada com cautela e os pacientes, principalmente os idosos, devem ter sua pressão

arterial monitorada periodicamente. Os pacientes devem ser adequadamente hidratados e deve-se considerar o monitoramento da função renal após o início da terapia concomitante e periodicamente, a partir de então, particularmente para diuréticos e inibidores da ECA devido ao risco aumentado de nefrotoxicidade. O tratamento concomitante com medicamentos poupadores de potássio pode estar associado ao aumento dos níveis séricos de potássio, que devem, portanto, ser monitorados com frequência;

- Antiplaquetários: aumento do risco de sangramento gastrointestinal;
- Digoxina: os AINEs podem exacerbar a insuficiência cardíaca, reduzir a TFG e aumentar os níveis plasmáticos de digoxina. Recomenda-se o monitoramento dos níveis séricos de glicosídeos;
- Corticosteróides: pode aumentar o risco de reações adversas no trato gastrointestinal;
- Ciclosporina: Aumento do risco de nefrotoxicidade;
- Inibidores CYP2C9: a administração concomitante de ibuprofeno com inibidores do CYP2C9 pode aumentar a exposição ao ibuprofeno (substrato do CYP2C9). Num estudo com voriconazol e fluconazol (inibidores do CYP2C9), foi demonstrado um aumento da exposição total (AUC) do S(+)-ibuprofeno em aproximadamente 80 a 100%. A redução da dose de ibuprofeno deve ser considerada quando inibidores potentes do CYP2C9 são administrados concomitantemente, particularmente quando altas doses de ibuprofeno são administradas com voriconazol ou fluconazol;
- Agentes hipoglicemiantes orais: inibição do metabolismo das sulfoniluréias, meia-vida prolongada e risco aumentado de hipoglicemia. Em caso de uso concomitante com ibuprofeno, recomenda-se o monitoramento do nível de glicose no sangue;
- Lítio: há evidências de aumentos potenciais nos níveis plasmáticos de lítio. Recomenda-se o monitoramento do nível sérico de lítio;
- Metotrexato: há evidências de aumentos potenciais nos níveis plasmáticos de metotrexato e aumento de seu efeito tóxico. Em caso de uso concomitante com ibuprofeno, a função renal deve ser monitorada;
- Quinolonas: os AINEs podem aumentar o risco de convulsões associadas aos antibióticos quinolonas;
- Zidovudina: aumento do risco de hemartrose e hematoma em hemofílicos HIV (+);
- Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs): aumento do risco de sangramento gastrointestinal.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C).

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Após aberto, válido por 100 dias.

Advil® 12h se apresenta como comprimido revestido branco e é gravado com uma tinta azul em uma das faces.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tomar um comprimido, por via oral, a cada 12 horas, não excedendo dois comprimidos (1.200 mg) em um período de 24 horas.

Assim como outros AINEs, administrar com água durante ou após as refeições.

Não usar por mais de três dias para febre ou dez dias para alívio de dor. Não tomar mais do que a quantidade recomendada ou mais de um comprimido por vez.

A menor dose necessária para atingir a eficácia deve ser usada durante o menor período de tratamento.

O comprimido de liberação prolongada não deve ser esmagado, mastigado ou dissolvido, pois isso destrói as propriedades de liberação prolongada.

O comprimido revestido de liberação modificada de Advil® 12h possui uma dupla camada, contendo 600 mg de ibuprofeno, sendo eles 200 mg de liberação imediata e 400 mg de liberação prolongada. A primeira camada se dissolve rapidamente para imediato alívio da dor, enquanto a segunda é liberada lentamente para proporcionar até 12 horas de alívio da dor.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação comum ($> 1/100$ e $\leq 1/10$): Náusea, dispepsia, diarreia, vômitos, dor de cabeça, sonolência, tontura.

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $\leq 1/100$): Dor abdominal, prisão de ventre, flatulência, erupções cutâneas, reações de hipersensibilidade incluindo urticária e prurido, zumbido.

Reação rara ($> 1/10.000$ e ≤ 1.000): Doença do diafragma intestinal, úlcera gastrointestinal, gastrite, distensão abdominal, nervosismo, nefrite tubulointersticial, síndrome nefrótica, hematuria, proteinúria. Em pacientes com distúrbios autoimunes existentes (como lúpus eritematoso sistêmico, doença mista do tecido conjuntivo) durante o tratamento com ibuprofeno, casos únicos de sintomas de meningite asséptica, como rigidez do pescoço, dor de cabeça, náusea, vômito, febre ou desorientação foi observada. Distúrbios visuais, vertigem, insuficiência cardíaca, hipertensão, edema.

Reação muito rara ($\leq 1/10.000$): Perfuração ou hemorragia gastrointestinal, por vezes fatal, particularmente nos idosos. Exacerbação de colite ulcerosa e doença de Crohn. Insuficiência renal aguda, necrose papilar, especialmente em uso prolongado, associada a aumento da ureia sérica e edema. Distúrbios hepáticos, insuficiência hepática, hepatite. Distúrbios hematopoiéticos (anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitose), os primeiros sinais são: febre, dor de garganta, úlceras superficiais na boca, sintomas gripais, exaustão severa, sangramento inexplicável e hematomas. Podem ocorrer formas graves de reações cutâneas, dermatoses esfoliativas e bolhosas, como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica (NET). Reação Medicamentosa com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS). Reações de hipersensibilidade graves, onde os sintomas podem ser: edema facial, da língua e da laringe, dispnéia, taquicardia, hipotensão (anafilaxia, angioedema ou choque grave) e exacerbação de asma e broncoespasmo. Infarto do miocárdio. Dermateite, erupção cutânea, fotodermatite, dermatoses bolhosas (incluindo necrólise epidérmica e eritema multiforme). Reações de hipersensibilidade variando de anafilaxia, angioedema e broncoespasmo a dispnéia e urticária.

Reação com frequência desconhecida: Síndrome de Kounis, pustulose exantemática generalizada aguda.

Ensaio clínico e dados epidemiológicos sugerem que o uso de ibuprofeno (particularmente em altas doses de 2.400 mg por dia) e em tratamento de longo prazo pode estar associado a um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral).

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

Reações Adversas ao Medicamento nos Estudos Clínicos

Nenhum dos eventos adversos (EAs) relatados nos estudos clínicos de IBU 600 mg LI/LE (inclusive estudos farmacocinéticos e estudos de eficácia) sugeriram qualquer preocupação significativa.

Uma vez que os estudos clínicos são realizados em condições muito específicas, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos podem não refletir as taxas observadas na prática e não devem ser comparadas às taxas dos estudos clínicos de outro medicamento. As informações sobre reações adversas medicamentosas de estudos clínicos são úteis para identificar eventos adversos relacionados com o fármaco e para aproximar as taxas.

No conjunto de dados agrupados para os Estudos AK-09-07 e AK-10-13, foi relatado um total de 47 EAs por qualquer causa para 31 indivíduos (38,3%) no grupo placebo, tendo sido relatado um total de 30 EAs por qualquer causa para 19 indivíduos (11,7%) no grupo de tratamento IBU 600mg LI/LE. Foram registrados EAs graves por qualquer causa apenas para 2 pacientes (2,5%) no grupo placebo (2 EAs: Náuseas e Cefaleia) e 1 paciente (0,6%) no grupo tratado com IBU 600mg LI/LE (3 EAs: Sensação de queimação na pele, Prurido e Dor na pele).

Os EAs por qualquer causa mais comuns ($\geq 2\%$ em qualquer grupo de tratamento) relatados nos dois estudos de eficácia controlados por placebo são apresentados na Classe de Sistema de Órgãos (SOC) na tabela abaixo. As SOC's mais comumente afetadas ($\geq 10\%$ dos pacientes em ambos os grupos de tratamento) foram os Transtornos Gastrointestinais e os Distúrbios do Sistema Nervoso. A diferença na incidência global de eventos adversos entre os grupos tratados deveu-se principalmente a um maior número de eventos adversos reportados de transtornos gastrointestinais e distúrbios do sistema nervoso no grupo placebo em comparação com o grupo de tratamento IBU 600mg LI/LE.

Eventos Adversos decorrentes do Tratamento por SOC e TP (Todas as Causas) que Ocorreram em $\geq 2\%$ dos Indivíduos em qualquer Grupo de Tratamento – Estudos de Eficácia AK-09-07 e AK-10-13 em Conjunto.

Eventos Adversos por SOC e TP	Número de Indivíduos (%)	
	Placebo N=81	IBU 600mg LI/LE N=163
Qualquer EA	31 (38,3)	19 (11,7)
Transtornos gastrointestinais	18 (22,2)	7 (4,3)
Náusea	16 (19,8)	7 (4,3)
Vômito	11 (13,6)	3 (1,8)
Transtornos do sistema nervoso	12 (14,8)	11 (6,7)
Tontura	2 (2,5)	2 (1,2)
Dor de cabeça	10 (12,3)	7 (4,3)
Transtornos vasculares	2 (2,5)	0
Rubor	2 (2,5)	0

Abreviaturas: EA=Evento Adverso; IBU=Ibuprofeno; TP=Termo Preferido; SOC=Classe de Sistema de Órgãos

Estudo sobre o Uso na Prática:

O estudo B4371008 (também conhecido como Estudo AK-10-11) foi um estudo de auto-seleção e conformidade conduzido para avaliar até que ponto os consumidores selecionam e usam apropriadamente o produto IBU 600 mg LI/LE e cumprem suas instruções de dosagem.

Foi relatado um total de 247 EAs em 163/405 (40,2%) indivíduos. Os EAs mais comumente relatados ($\geq 2\%$) foram nasofaringite (14,6%), dor de dente (6,4%), dor nas costas (3,7%), mialgia (3,0%) e dor de cabeça (2,5%). A maioria dos EAs foram leves e considerados pelo investigador como não relacionados à medicação do estudo.

Dezenove indivíduos (4,7%) relataram EAs relacionados ao tratamento. Os EAs relacionados ao tratamento relatados com maior frequência (> 1 indivíduo) foram dor abdominal superior (1,2%); tontura (1,0%); desconforto abdominal, dispepsia e diarreia (0,5% cada). Os EAs relacionados com o tratamento, classificados na SOC como distúrbios gastrointestinais, incluíram dor abdominal, superior (1,2%); desconforto abdominal, diarreia e dispepsia (0,5% cada); e constipação e flatulência (0,2% cada). Os EAs relacionados ao tratamento, classificados de acordo com a SOC como do Sistema Nervoso, incluíram tontura (1,0%) e disgeusia (0,2%). Não houve relatos de EAs relacionados ao tratamento que seriam classificados como perfuração, ulceração, hemorragia ou obstrução gastrointestinal conforme Consulta Padronizada do MedDRA. O tipo e frequência de EAs relatados foram semelhantes em usuários normais e de uso frequente. É importante ressaltar que nenhum participante que foi considerado um "usuário excessivo" de acordo com o desfecho primário relatou qualquer EA relacionado ao tratamento.

Não houve relato de óbitos durante a realização deste estudo. Durante o estudo foi relatado um evento adverso grave de infecção pleural; porém não foi considerado pelo investigador como relacionado à medicação do estudo.

Três indivíduos (0,7%) foram excluídos devido a EAs como desconforto abdominal, disgeusia e mialgia (1 paciente), constipação e tontura (1 paciente) e dor abdominal superior (1 paciente). Todos os eventos foram leves, exceto no caso da dor abdominal, que foi de gravidade moderada. Todos os eventos, exceto o de mialgia, foram considerados relacionados à medicação do estudo.

Quatro indivíduos excederam as doses de 1800 mg/dia de IBU LI/LE 600 mg, dos quais apenas 1 apresentou um EA de nasofaringite leve, que o investigador considerou não relacionada ao uso do produto.

Com base nos resultados de auto-seleção, conformidade e segurança deste estudo, é provável que os consumidores selecionem e usem adequadamente os comprimidos IBU 600 mg LI/LE e sigam as instruções de dosagem (ou seja, 1 comprimido a cada 12 horas, sem exceder 2 comprimidos por dia).

10. SUPERDOSE

Em crianças, a ingestão de mais de 400 mg/kg pode causar os sintomas abaixo. Em adultos, o efeito dose-resposta é menos claro. A meia-vida em superdose é de 1,5 a 3 horas.

Sinais e sintomas

A maioria dos pacientes que ingeriu quantidades clinicamente importantes de AINEs desenvolverá apenas náuseas, vômitos, dor epigástrica ou, mais raramente, diarreia. Zumbido, dor de cabeça e sangramento gastrointestinal também são possíveis. Em intoxicações mais graves, a toxicidade é observada no sistema nervoso central, manifestando-se como sonolência, ocasionalmente excitação e desorientação ou coma. Ocasionalmente, os pacientes desenvolvem convulsões. Em intoxicações graves pode ocorrer acidose metabólica e prolongamento do tempo de protrombina/INR, provavelmente devido à interferência nas ações dos fatores de coagulação circulantes. Insuficiência renal aguda e danos hepáticos podem ocorrer. A exacerbação da asma é possível em asmáticos. Outros possíveis sintomas são hipercalemia, hipotensão e depressão respiratória.

Tratamento

O tratamento adicional deve ser clinicamente indicado ou recomendado pelo centro nacional de intoxicações, quando disponível. O tratamento deve ser sintomático e de suporte e incluir a manutenção de vias aéreas desobstruídas e monitoramento dos sinais cardíacos e vitais até a estabilização. Se frequentes ou prolongadas, as convulsões devem ser tratadas com diazepam ou lorazepam intravenoso. Dar broncodilatadores para asma.

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

DIZERES LEGAIS

MS - 1.9290.0007

Produzido por:

PF Consumer Healthcare B.V.
(Puerto Rico Operations) LLC—
Guayama, Porto Rico, Estados
Unidos da América.

Embalado por:

PF Consumer Healthcare
Brazil Importadora e
Distribuidora de
Medicamentos Ltda.
Rua Godofredo Marques, 274
Rio de Janeiro - RJ - Brasil.
Indústria Brasileira
CNPJ 30.872.270/0001-53.

SAC (0800 021 1529)

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

Esta bula foi notificada na ANVISA em Dezembro/25.



ADV12H COM REV PS 04

Histórico de alteração da bula – Advil 12H (ibuprofeno 600 mg)

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens da bula	Versões VP/VPS	Apresentações relacionadas
16/12/2025	NA – expediente deste pleito	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	COMPOSIÇÃO 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4.CONTRAINDICAÇÕES 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8.POSOLOGIA E MODO USAR DIZERES LEGAIS	VP/VPS	- 600 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC/PE TRANS X 6 - 600 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC/PE TRANS X 12 - 600 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC/PE TRANS X 18
16/08/2024	1123069/24-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	- 600 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC/PE TRANS X 6 - 600 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC/PE TRANS X 12 - 600 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC/PE TRANS X 18
29/05/2024	0723723/24-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	COMPOSIÇÃO 4. CONTRAINDICAÇÕES 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	- 600 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC/PE TRANS X 6 - 600 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC/PE TRANS X 12 - 600 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC/PE TRANS X 18
28/11/2023	1335353/23-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	- 600 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC/PE TRANS X 6 - 600 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC/PE TRANS X 12 - 600 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC/PE TRANS X 18
01/11/2023	1202582/23-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação	NA	NA	NA	NA	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4.	VP/VPS	- 600 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC/PE TRANS X 6 - 600 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC/PE TRANS X 12

		de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12					CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE		- 600 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC/PE TRANS X 18
24/04/2023	0406384/23-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/09/2022	4738426/22-2	11200 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	26/12/2022	- DIZERES LEGAIS	VP/VPS	- 600 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC/PE TRANS X 6 - 600 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC/PE TRANS X 12 - 600 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC/PE TRANS X 18
12/04/2021	1394254/21-9	10458 - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	09/11/2020 12/04/2021	3945928/20-4 1393804/21-5	1200 - MEDICAMENTO NOVO – SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (OPERAÇÃO COMERCIAL) 11017 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem primária do medicamento	11/01/2021 Implementação Imediata	- APRESENTAÇÕES: detalhamento das apresentações comercializadas - COMPOSIÇÃO/COMO FUNCIONA ESTE MEDICAMENTO?: Adequações textuais. - DIZERES LEGAIS: Alteração do Local de Embalagem Primária e Secundária/Alteração das Informações de Detentor de Registro	VP/VPS	- 600 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC/PE TRANS X 6 - 600 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC/PE TRANS X 12 - 600 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC/PE TRANS X 18