

Ibuprofeno

Prati-Donaduzzi

Comprimido revestido

400 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ibuprofeno

Medicamento genérico Lei n° 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 400 mg em embalagens com 10, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 320, 500 ou 800.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

ibuprofeno..... 400 mg

excipiente q.s.p..... 1 comprimido

Excipientes: amido, hipromelose, celulose microcristalina, dióxido de silício, croscarmelose sódica, talco, ácido esteárico, macrogol, dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para redução da febre e o alívio temporário de dores leves e moderadas, tais como: dor de cabeça (enxaqueca e cefaleia vascular), dor de dente, dor muscular, dor na parte inferior das costas (ou dor lombar), dores relacionadas a problemas reumáticos não articulares e periarticulares (como capsulite, bursite, tendinite, tenossinovite, etc), dores associadas a processos inflamatórios e/ou traumáticos (como entorses e distensões) e dores associadas a gripes e resfriados.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O ibuprofeno consiste em uma mistura racêmica de enantiômeros +S e -R e mostrou atividades anti-inflamatória, analgésica e antipirética em estudos realizados em animais e humanos. Estas propriedades conferem alívio sintomático para a inflamação e a dor.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Ibuprofeno é membro do grupo do ácido propiônico pertencente aos anti-inflamatórios não-esteroidais.

A eficácia terapêutica do ibuprofeno resulta da inibição da enzima cicloxigenase, levando a uma redução marcante na síntese de prostaglandinas.

Farmacocinética

Ibuprofeno é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal. O pico da concentração plasmática é alcançado em 1-2 horas após administração oral. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 2 horas. O ibuprofeno é metabolizado no fígado em dois metabólitos inativos, os quais, juntamente com o ibuprofeno, são excretados pelo trato urinário, conjugados ou não. A excreção urinária é rápida e completa. O ibuprofeno é extensivamente ligado a proteínas plasmáticas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Ibuprofeno é contraindicado a pessoas alérgicas ao ibuprofeno ou aos demais componentes da fórmula do produto, ou que tenham apresentado alergia ao ácido acetilsalicílico ou a outros anti-inflamatórios não-esteroidais. É contraindicado a pacientes com histórico de hemorragia ou perfuração gastrointestinais relacionadas à terapia prévia com anti-inflamatórios não-esteroidais. Ibuprofeno não deve ser administrado a pacientes com colite ulcerativa ativa ou com histórico da mesma, Doença de Crohn, úlcera péptica ou hemorragia gastrointestinal recorrentes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Ibuprofeno deve ser administrado com cautela a pacientes com histórico de úlcera péptica ou de outra doença gastrointestinal, uma vez que tais condições podem ser exarcebadas.

Pacientes com histórico de doença gastrointestinal, particularmente idosos, devem comunicar ao seu médico qualquer sintoma abdominal (especialmente hemorragia gastrointestinal) no início do tratamento. Efeitos indesejáveis podem ser minimizados através da administração da menor dose eficaz durante o menor tempo necessário para o controle dos sintomas (vide item **Posologia**).

O risco de hemorragia, ulceração e perfuração gastrointestinal é maior com o aumento das doses de ibuprofeno em pacientes com histórico de úlceras, particularmente se complicadas com hemorragia ou perfuração, e em idosos. Esses pacientes devem iniciar o tratamento na menor dose disponível.

Em pacientes idosos há um aumento da frequência de reações adversas aos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), especialmente hemorragia e perfuração, que podem ser fatais.

Hemorragia, ulceração e perfuração gastrointestinal foram relatadas em relação a todos os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) a qualquer momento do tratamento. Esses eventos adversos podem ser fatais e podem ocorrer com ou sem sintomas prévios ou histórico de eventos gastrointestinais graves.

Recomenda-se cuidado ao administrar ibuprofeno a pacientes com asma brônquica (ou história prévia), pois foi relatado que ibuprofeno pode provocar broncoespasmo em tais pacientes.

O uso de anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) pode levar à deterioração da função renal, por isso, recomenda-se cuidado ao administrar ibuprofeno a pacientes com insuficiência cardíaca, renal ou hepática. A dose deve ser mantida tão baixa quanto possível e a função renal deve ser monitorada nestes pacientes.

Ibuprofeno deve ser administrado com cautela a pacientes com histórico de insuficiência cardíaca ou hipertensão arterial, pois foi relatado edema associado à administração de ibuprofeno.

Dados epidemiológicos sugerem que o uso de ibuprofeno, particularmente na dose mais alta (2400 mg diariamente) e em tratamento de longa duração, pode estar associado a um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos, como infarto do miocárdio ou derrame. Estudos epidemiológicos não sugerem que doses baixas de ibuprofeno (< 1200 mg diariamente) estejam associadas com o aumento do risco de eventos trombóticos arteriais, particularmente infarto do miocárdio.

Pacientes com hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, isquemia cardíaca estabelecida, distúrbio arterial periférico e/ou distúrbio cérebro-vascular podem ser tratados com ibuprofeno após avaliação cuidadosa. Avaliação similar deve ser feita antes do início do tratamento de longa duração em pacientes com fatores de risco para doença cardiovascular (isto é, hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus e tabagismo).

Como outros anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), ibuprofeno pode mascarar os sinais de infecção.

Reações cutâneas graves, algumas delas fatais, como a dermatite esfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson e necrose epidérmica tóxica, foram relatadas raramente com o uso de anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs).

Aparentemente, o risco de ocorrência dessas reações adversas é maior no início da terapia. Na maioria dos casos, o início de tais reações ocorreu no primeiro mês de tratamento. A administração de ibuprofeno deve ser interrompida aos primeiros sinais de rachaduras na pele, lesões em mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Efeitos renais: recomenda-se cautela ao iniciar o tratamento com ibuprofeno em pacientes com desidratação significativa. Assim como os demais anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), a administração prolongada de ibuprofeno resultou em necrose papilar e outras alterações patológicas renais. Foi observada toxicidade renal em pacientes nos quais prostaglandinas renais apresentam um papel compensatório na manutenção da perfusão renal. Nesses pacientes, a administração de um AINE pode causar redução dose-dependente na formação da prostaglandina e, secundariamente, no fluxo sanguíneo renal, o que pode precipitar uma descompensação renal. Os pacientes que apresentam maior risco para esta reação são aqueles com função renal alterada, insuficiência cardíaca, disfunção hepática, pacientes em uso de diuréticos e idosos. A descontinuação do tratamento com o anti-inflamatório não-esteroidal é seguida tipicamente do retorno às condições pré-tratamento.

Efeitos hematológicos: o ibuprofeno, assim como outros anti-inflamatórios não-esteroidais, pode inibir a agregação plaquetária e prolongar o tempo de sangramento em indivíduos normais.

Meningite asséptica: raramente foi observada meningite asséptica em pacientes sob tratamento com ibuprofeno. Embora isto possa ocorrer mais provavelmente em pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico ou outras doenças do tecido conjuntivo, ela foi relatada em pacientes que não apresentavam doença crônica subjacente.

Gravidez

Embora nenhum efeito teratogênico tenha sido demonstrado em estudos em animais, o uso de ibuprofeno durante a gravidez deve ser, se possível, evitado. Foram relatadas anormalidades congênitas associadas à administração de ibuprofeno em humanos; no entanto, elas apresentaram frequência baixa e não parecem seguir nenhum modelo discernível. Considerando os efeitos conhecidos de anti-inflamatórios não-esteroidais no sistema cardiovascular fetal (fechamento do canal arterial), o uso de ibuprofeno no final da gravidez deve ser evitado. A administração de ibuprofeno não é recomendada durante o parto ou trabalho de parto.

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

Lactação

Nos limitados estudos disponíveis, ibuprofeno aparece no leite materno em baixas concentrações. Ibuprofeno não é recomendado para mulheres que estejam amamentando.

Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram reportados eventos adversos

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Deve-se ter cautela ao administrar ibuprofeno em pacientes tratados com qualquer medicamento abaixo, já que interações medicamentosas foram reportadas em alguns pacientes:

Anti-hipertensivos, (como inibidores da ECA) e diuréticos (efeito reduzido);

Sais de lítio e metotrexato (diminuição da eliminação);

Anticoagulantes, como varfarina (aumento do efeito do anticoagulante);

Agentes anti-plaquetários e inibidores seletivos de reabsorção de serotonina (SSRIs) (aumento do risco de hemorragia gastrointestinal);

Aminoglicosídeos: AINEs podem diminuir a excreção de aminoglicosídeos;

Ácido acetilsalicílico: assim como outros AINEs, geralmente não se recomenda a administração concomitante de ibuprofeno e ácido acetilsalicílico devido à possibilidade de aumento dos efeitos adversos;

Glicosídeos cardíacos: anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) podem exacerbar a insuficiência cardíaca, reduzir a taxa de filtração glomerular e aumentar os níveis plasmáticos de glicosídeos cardiotônicos;

Ciclosporina: aumento do risco de nefrotoxicidade;

Corticosteróides: aumento do risco de ulceração ou hemorragia gastrointestinal;

Inibidores de Cox-2 e outros AINEs: o uso concomitante de outros AINEs, incluindo inibidores seletivos de ciclo-oxigenase 2, deve ser evitado devido aos potenciais efeitos aditivos;

Extratos herbáceos: Ginkgo biloba pode potencializar o risco de hemorragia.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C). Proteger da luz e umidade. Nestas condições o prazo de validade é de 24 meses a contar 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.

Este medicamento apresenta-se na forma de um comprimido revestido oblongo, não sulcado, de coloração branca a levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Efeitos indesejáveis podem ser minimizados através da administração da menor dose eficaz durante o menor tempo necessário para o controle dos sintomas (vide item **Advertências e precauções**).

Posologia

Adulto

A dose usual é de 400 mg a cada 6 a 8 horas. A dose diária não deve exceder 2400 mg/dia em doses divididas (400 mg a cada 4 horas), embora, se necessário, doses mais elevadas, até o máximo de 3200 mg/dia, podem ser empregadas com monitoramento do paciente. As doses devem ser individualizadas, conforme as necessidades do paciente. Os comprimidos são revestidos por uma fina camada que facilita a deglutição, e devem ser ingeridos inteiros com um pouco de líquido. Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

Pediátrico

Ibuprofeno comprimido revestido 400 mg é recomendado apenas para crianças maiores de 12 anos de idade. Neste caso, deve-se seguir o esquema posológico indicado para adultos (vide item **Adulto**).

Idosos

Nenhum ajuste de dose é necessário a não ser que o paciente apresente diminuição da função renal ou hepática, sendo o ajuste de dose feito individualmente.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Podem ocorrer: erupção cutânea, visão embaçada, inchaço, dispepsia, úlcera do estômago, perfuração de úlcera e hemorragias gastrointestinais. Caso apareçam sintomas de alergia, como asma brônquica ou outras manifestações importantes, deve-se procurar atendimento médico imediatamente.

As reações adversas reportadas para o ibuprofeno são similares às dos outros AINEs.

Distúrbios gastrointestinais: dor abdominal, dispepsia, náusea, vômitos, diarreia, flatulência, constipação, melena, hematêmese, estomatite ulcerativa, hemorragia gastrointestinal e exarcebação de colite e Doença de Crohn (vide item **CONTRAINDICAÇÕES**).

Podem ser observados com menor frequência: gastrite, úlcera duodenal e úlcera gástrica.

Hipersensibilidade: reações de hipersensibilidade foram reportadas com o uso do ibuprofeno. Reação alérgica inespecífica e anafilaxia, reatividade do trato respiratório compreendendo asma, agravamento da asma, broncoespasmo e dispneia, distúrbios cutâneos, incluindo

erupção cutânea de vários tipos, prurido, urticária, púrpura, angioedema e, muito raramente, dermatose bolhosa (incluindo Síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica e eritema multiforme).

Cardiovascular: edema foi reportado em associação ao tratamento com ibuprofeno.

Outros eventos adversos reportados com menor frequência cuja causa não foi necessariamente estabelecida:

Dermatológicos: fotossensibilidade.

Hematológicos: trombocitopenia, neutropenia, agranulocitose, anemia aplástica e hemolítica.

Hepáticos: hepatite e icterícia.

Neurológicos: distúrbios da visão, neurite óptica, cefaleia, parestesia, vertigem, tontura e sonolência.

Psiquiátricos: depressão, confusão.

Renais: nefrotoxicidade de várias formas, incluindo nefrite intersticial, síndrome nefrótica e insuficiência renal.

Órgãos dos sentidos: tinido.

Interferências em exames laboratoriais: pode ocorrer diminuição dos níveis de hemoglobina e do hematócrito (vide item Precauções e Advertências). Pesquisa de sangue oculto nas fezes: se houver sangramento gastrointestinal devido ao uso de ibuprofeno, haverá positividade deste exame. Pode haver diminuição dos níveis de glicose sanguínea. Não existe interferência conhecida com outros exames.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Os sintomas de superdosagem incluem náusea, vômito, tontura, perda da consciência e depressão do SNC e sistema respiratório. Doses excessivas são geralmente bem toleradas quando nenhuma outra medicação foi administrada.

O tratamento da superdosagem consiste em lavagem gástrica e, se necessário, correção dos eletrólitos séricos. Não há antídoto específico para o ibuprofeno.

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

DIZERES LEGAIS

MS - 1.2568.0320

Farmacêutico Responsável: **Dr. Luiz Donaduzzi**

CRF-PR 5842

Registrado e fabricado por:

PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA

Rua Mitsugoro Tanaka, 145

Centro Industrial Nilton Arruda - Toledo - PR

CNPJ 73.856.593/0001-66

Indústria Brasileira

CAC - Centro de Atendimento ao Consumidor

0800-709-9333

cac@pratidonaduzzi.com.br

www.pratidonaduzzi.com.br

Siga corretamente o modo de usar; não desaparecendo os sintomas, procure orientação médica.

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10459 – GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula						VPS	Em embalagens com 10, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 320, 500 ou 800 comprimidos revestidos

Ibuprofeno

Prati-Donaduzzi

Comprimido revestido

600 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ibuprofeno

Medicamento genérico Lei n° 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 600 mg em embalagem com 20, 30, 160, 200, 280, 320, 400 ou 500 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

ibuprofeno..... 600 mg

excipiente q.s.p..... 1 comprimido

Excipientes: dióxido de silício, lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, povidona, estearato de magnésio, copolímero de álcool polivinílico e macrogol, macrogol e dióxido de titânio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento 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. Este medicamento possui atividade antipirética.

Este medicamento 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^{1,2}. Em outro estudo, 600 mg de ibuprofeno se mostraram superiores a 750 mg de ácido mefenâmico e comparáveis a 800 mg de fenilbutazona².

Referências bibliográficas

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

Farmacodinâmica

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

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.

Farmacocinética

O ibuprofeno é absorvido do trato gastrointestinal e o pico de concentração plasmática ocorre cerca de 1 a 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

Este medicamento 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 gastrointestinais e sangramento.

Efeitos cardiovasculares (CV)

Os AINEs podem causar um aumento no risco de eventos trombóticos 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 **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Farmacodinâmica – Estudos clínicos**).

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 piorem pela retenção de líquidos. Os pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) preexistente 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 corticosteroide, 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 limitadas 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 piorem, caso se desenvolvam sinais e sintomas clínicos consistentes com doença hepática, ou se ocorrerem manifestações sistêmicas (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 gastrintestinal (GI) e não gastrintestinal (não GI) e deve ser administrado com cautela. Anticoagulantes orais incluem varfarina/tipo cumarina e modernos anticoagulantes orais (ex.: apixabana, dabigatrana e rivaroxabana). A anticoagulação/INR deve ser monitorada em pacientes utilizando anticoagulante varfarina/tipo cumarina (vide **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 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 **CONTRAINDICAÇÕES**) e deve ser usado com cautela em todos os pacientes com asma preexistente.

Podem ocorrer reações anafilactoides mesmo em pacientes sem exposição prévia ao ibuprofeno (vide **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 fármacos AINEs; o mecanismo é desconhecido.

Precauções em populações especiais

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 gastrintestinais 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.

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 oligodrâmnio 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 nutrízes. 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: ibuprofeno 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: ibuprofeno 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 veículos 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 **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 (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 antagonista 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 o 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 **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

Este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C). Proteger da luz e umidade.

Nestas condições o prazo de validade é de 24 meses a contar 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.

Este medicamento apresenta-se na forma de um comprimido revestido, oblongo, branco ou quase branco, não sulcado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Efeitos indesejáveis podem ser minimizados usando-se a menor dose eficaz deste medicamento 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 gastrointestinais, administrar este medicamento com as refeições ou leite. Em condições crônicas, os resultados terapêuticos deste medicamento são observados no prazo de alguns dias a uma semana, porém na maioria dos casos esses efeitos são observados em duas semanas de administração.

Posologia

A dose recomendada é de 600 mg 3 ou 4 vezes ao dia. A posologia deste medicamento 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 e 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: broncoespasmo 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 hepatorenal, 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 preexistente, azotemia, glomerulite, hematúria, poliúria, necrose papilar renal, necrose tubular e nefrite túbulo-intersticial, 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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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 superdose 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

MS - 1.2568.0161

Farmacêutico Responsável: Dr. Luiz Donaduzzi

CRF-PR 5842

Registrado e fabricado por:

PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA

Rua Mitsugoro Tanaka, 145

Centro Industrial Nilton Arruda - Toledo - PR

CNPJ 73.856.593/0001-66

Indústria Brasileira

CAC - Centro de Atendimento ao Consumidor

0800-709-9333

cac@pratidonaduzzi.com.br

www.pratidonaduzzi.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO



Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	Embalagem com 20, 30, 160, 200, 280, 320, 400 ou 500 comprimidos revestidos.
03/06/2022	4253631/22-3	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP VPS	Embalagem com 20, 30, 160, 280, 320 ou 400 comprimidos revestidos. Embalagem com 20, 30, 160, 200, 280, 320, 400 ou 500 comprimidos revestidos.
13/10/2021	4042454/21-6	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP VPS	Embalagem com 20, 30, 160, 280, 320 ou 400 comprimidos revestidos. Embalagem com 20, 30, 160, 200, 280, 320, 400 ou 500 comprimidos revestidos.
28/05/2021	2061907/21-3	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP VPS	Embalagem com 20, 30, 160, 280, 320 ou 400 comprimidos revestidos. Embalagem com 20, 30, 160, 200, 280, 320, 400 ou 500 comprimidos revestidos.
19/04/2021	1497985/21-3	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem com 20, 30, 160, 200, 280, 320, 400 ou 500 comprimidos revestidos.

		60/12							
23/11/2018	1110345/18-1	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem com 20, 30, 160, 200, 280, 320, 400 ou 500 comprimidos revestidos.
05/07/2018	0535956/18-2	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem com 20, 30, 160, 200, 280, 320, 400 ou 500 comprimidos revestidos.
28/02/2018	0156850/18-7	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	1. INDICAÇÃO 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	Embalagem com 20, 30, 160, 200, 280, 320, 400 ou 500 comprimidos revestidos.
07/02/2017	0210033/17-9	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 10. SUPERDOSE	VPS	Embalagem com 20, 30, 160, 200, 280, 320, 400 ou 500 comprimidos revestidos.
29/09/2016	2336070/16-4	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	08/08/2011	684672/11- 6	Pós-registro alteração moderada de excipiente	05/09/2016	COMPOSIÇÃO	VPS	Embalagem com 20, 30, 160, 200, 280, 320, 400 ou 500 comprimidos revestidos.
31/05/2016	1848447/16-6	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	08/12/2015	1076018/15 -1	Pós-registro de inclusão de nova apresentação comercial	07/03/2016	APRESENTAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	Embalagem com 20, 30, 160, 200, 280, 320, 400 ou 500 comprimidos revestidos.
07/01/2015	0011851/15-6	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DIZERES LEGAIS	VPS	Embalagem com 20, 30, 160, 200, 280, 320, 400 ou 500 comprimidos revestidos.
06/11/2013	0937287/13-3	10459 – GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula	-	-	-	-	-	-	-