



Buprovil

(ibuprofeno)

Multilab Ind. e Com. de Produtos Farmacêuticos Ltda

Comprimido revestido

600 mg

Buprovil



ibuprofeno

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 600mg – Embalagens contendo 20, 30 ou 600 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

ibuprofeno 600 mg

excipienteq.s.p..... 1 comprimido

(dióxido de silício, celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmellose sódica, amido de milho pré-gelatinizado, óleo vegetal hidrogenado, dióxido de titânio, hipromelose, macrogol, álcool etílico e água purificada)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Buprovil (ibuprofeno) comprimidos revestidos está indicado em todos os processos reumáticos (artrite reumatoide, osteoartrite, reumatismo articular) e nos traumas do sistema músculo-esquelético, quando estiverem presentes componentes inflamatórios e dolorosos. Buprovil possui atividade antipirética.

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos Clínicos:

Em estudos comparativos o Buprovil apresentou eficácia como antipirético comparável à aspirina e ao acetaminofeno (Sheth *et al*, 1980).

Buprovil possui eficácia no tratamento da cefaleia tensional e da cefaleia associada à alta altitude (Broome *et al*, 1994).

Buprovil apresenta eficácia no tratamento da enxaqueca (Codispoti *et al*, 2001; Kellstein *et al*, 2000; Havanka-Kanniainen, 1989).

Buprovil é um agente analgésico efetivo em pacientes adultos e pediátricos (Schou *et al*, 1998; Kokki *et al*, 1994).

Buprovil mostrou eficácia no tratamento dos sinais e sintomas da artrite reumatoide. (Chalmers, 1969; Chalmers, 1971a).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

O ibuprofeno tem ação farmacológica de um agente anti-inflamatório não esteroide e possui atividades anti-inflamatória, analgésica e antipirética. Age, provavelmente, inibindo a síntese de prostaglandinas.

Propriedades Farmacocinéticas:

O ibuprofeno é absorvido do trato gastrointestinal e o pico de concentração plasmática ocorre cerca de 1-2 horas após a ingestão. O ibuprofeno é amplamente ligado às proteínas plasmáticas e tem uma meia-vida de aproximadamente 2 horas. Ele é rapidamente excretado na urina principalmente como metabólito e seus conjugados. Aproximadamente 1% é excretado na urina como ibuprofeno inalterado e cerca de 14% como ibuprofeno conjugado. O ibuprofeno é rapidamente metabolizado e eliminado pela urina; a excreção é praticamente completa 24 horas após a última dose.

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 estritamente necessário. Devido aos efeitos conhecidos dos fármacos anti-inflamatórios não esteroides sobre o sistema cardiovascular 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

Buprovil é contraindicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade ao ibuprofeno, a qualquer componente da fórmula ou a outros anti-inflamatórios não esteroides. Existe potencial de sensibilidade cruzada com ácido acetilsalicílico e outros 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 Buprovil com AINEs sistêmicos não aspirina, incluindo inibidores da COX- 2. O uso concomitante de dois AINEs sistêmicos pode aumentar a frequência de úlceras gastrintestinais e sangramento.

Efeitos cardíacos:

Os AINEs podem causar um aumento no risco de eventos trombóticos cardiovasculares graves, infarto do miocárdio e derrame, que podem ser fatais. O risco pode aumentar com a duração do uso. Pacientes com doença cardiovascular conhecida podem estar sob um risco maior. A fim de minimizar o risco potencial para um evento cardiovascular em pacientes tratados com Buprovil, 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 cardiovasculares prévios. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e/ou sintomas de toxicidade cardiovascular grave e as medidas a serem tomadas se isso ocorrer.

Retenção de líquido/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 Buprovil. Portanto, Buprovil deve ser usado com cautela em pacientes com função cardíaca comprometida e outras condições que predisponham a, ou piores pela retenção de líquidos. Os pacientes com insuficiência cardíaca congestiva pré-existente ou hipertensão devem ser cuidadosamente monitorados.

Efeitos gastrintestinais:

Os AINEs, incluindo Buprovil, podem causar eventos gastrintestinais 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 Buprovil 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 cardiovascular, pacientes usando ácido acetilsalicílico concomitante, ou pacientes com história prévia de, ou com doença gastrintestinal ativa, tais como ulceração, sangramento gastrintestinal ou condições inflamatórias. Portanto, Buprovil deve ser administrado com cautela nesses pacientes.

Efeitos hepáticos:

Da mesma forma que com outros anti-inflamatórios não esteroides, podem ocorrer elevações limítrofes em um ou mais testes laboratoriais hepáticos em até 15% dos pacientes. Essas anormalidades podem progredir, permanecer essencialmente inalteradas ou serem transitórias com a continuidade do tratamento. Pacientes com sinais e/ou sintomas sugerindo disfunção hepática ou com testes hepáticos anormais, devem ser avaliados quanto a evidências de desenvolvimento de reações hepáticas mais graves durante terapia com Buprovil. Foram relatadas reações hepáticas graves, inclusive icterícia e casos de hepatite fatal, com o uso de ibuprofeno ou outros anti-inflamatórios não esteroides. 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 (por ex.: eosinofilia, *rash*), o tratamento com Buprovil 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 Buprovil, 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 dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, foram relatadas muito raramente em associação com o uso de AINEs, incluindo Buprovil. 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. Buprovil 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 Buprovil, podem causar nefrite intersticial, glomerulite, necrose papilar e síndrome nefrótica. Os AINEs inibem a síntese de prostaglandinas renais que atuam como

auxiliares na manutenção da perfusão renal em pacientes cujo fluxo sanguíneo renal e volume sanguíneo são reduzidos. Nesses pacientes, a administração de um AINE pode precipitar uma descompensação renal evidente, que é tipicamente seguido pela recuperação, retornando-se ao estado pré-tratamento com a descontinuação do tratamento de AINEs.

Os pacientes que correm maior risco são aqueles com insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática, síndrome nefrótica e doença renal evidente. Tais pacientes devem ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento com AINEs.

Como o ibuprofeno é eliminado principalmente pelos rins, pacientes com função renal significativamente prejudicada devem ser cuidadosamente monitorados e uma redução na dose deve ser antecipada para evitar acúmulo do fármaco. Os pacientes com alto risco de desenvolverem disfunção renal com o uso crônico de ibuprofeno devem ter a função renal avaliada periodicamente.

Uso com Anticoagulantes Orais:

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

Precauções gerais:

Hipersensibilidade: Cerca de 10% dos pacientes asmáticos podem ter asma sensível ao ácido acetilsalicílico. O uso de ácido acetilsalicílico em pacientes com asma sensível a esse medicamento foi associado ao broncoespasmo grave, que pode ser fatal. Foi registrada reatividade cruzada, incluindo broncoespasmo, entre ácido acetilsalicílico e outros medicamentos anti-inflamatórios não esteroides em pacientes com sensibilidade ao ácido acetilsalicílico; portanto, Buprovil não deve ser administrado

à pacientes com esse tipo de sensibilidade ao ácido acetilsalicílico (vide item 4. Contraindicações) e deve ser usado com cautela em todos os pacientes com asma pré-existente.

Podem ocorrer reações anafilactoides mesmo em pacientes sem exposição prévia ao ibuprofeno (vide item 4. Contraindicações).

Buprovil, como outros agentes anti-inflamatórios não esteroides, 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, Buprovil 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 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 Buprovil, 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 anti-inflamatórios não esteroides; o mecanismo é desconhecido.

Precauções em populações especiais:

Uso em Idosos: A idade avançada exerce mínima influência na farmacocinética do ibuprofeno. Pacientes idosos ou debilitados toleram menos a ulceração e sangramento do que outros indivíduos, e a

maioria dos relatos espontâneos de eventos gastrointestinais fatais ocorreram 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 Buprovil. Monitoração cuidadosa e educação do paciente idoso são essenciais.

Uso em Crianças: Não foram realizados estudos clínicos controlados para avaliar a segurança e eficácia do ibuprofeno em crianças.

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 Buprovil deve ser considerada.

Uso durante a Gravidez: Não se recomenda a administração de Buprovil 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 anti-inflamatórios não esteroides sobre o sistema cardiovascular 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.

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.

Uso durante a 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, Buprovil não é recomendado no período de amamentação.

Buprovil é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez no primeiro e segundo trimestre de gestação e D no terceiro trimestre. Portanto, durante o primeiro e segundo trimestres de gravidez, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. E, durante o terceiro trimestre de gravidez, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A paciente deve informar imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas:

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

anticoagulantes: diversos estudos controlados de curto prazo não conseguiram demonstrar que o 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 Buprovil a pacientes em terapia com anticoagulantes (vide item 5. Advertências e Precauções – Anormalidades em testes laboratoriais).

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

diuréticos e outros fármacos anti-hipertensivos incluindo inibidores da ECA, antagonistas da angiotensina II e betabloqueadores.

Em pacientes com função renal prejudicada (por ex.: pacientes desidratados ou idosos com comprometimento da função renal), a coadministração de um inibidor da ECA ou um antagonistas 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 Buprovil 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 função renal deve ser monitorada e avaliada no início do tratamento concomitante e periodicamente.

ácido acetilsalicílico: o uso crônico e concomitante de ibuprofeno e ácido acetilsalicílico não é recomendado.

corticosteroides: aumento do risco de ulceração gastrointestinal ou sangramento.

ciclosporina: devido aos efeitos sobre as prostaglandinas renais, os inibidores da ciclooxigenase 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 anti-inflamatórios não esteroides.

Portanto, quando Buprovil for utilizado concomitantemente à furosemida, à tiazida ou a outros diuréticos, o paciente deve ser cuidadosamente observado para se determinar se foi obtido o efeito desejado do diurético (vide item 5. Advertências e Precauções – Efeitos renais).

lítio: o ibuprofeno produziu uma elevação clinicamente significativa dos níveis plasmáticos de lítio e uma redução no *clearance* (depuração) renal do lítio, em um estudo com 11 voluntários normais. A concentração média mínima de lítio aumentou 15% e o *clearance* (depuração) 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 Buprovil 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 concomitante dos dois fármacos.

antagonistas H₂: em estudos com voluntários, 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 Buprovil, 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

Buprovil deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) e pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Características físicas e organolépticas: comprimido revestido oblongo, biconvexo e branco.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

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

A dose recomendada é de 600 mg 3 ou 4 vezes ao dia. A posologia de Buprovil 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.

Nos casos de artrite reumatoide juvenil, recomenda-se administrar 30 – 40 mg/kg/dia, em doses divididas.

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, 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, anafilaxia.

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

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

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

Distúrbios visuais: ambliopia (visão embaçada e/ou diminuída, escotoma e/ou alterações na visão de cores), 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 hepato-renal, icterícia.

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

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

Distúrbios gerais e no local de administração: edema.

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

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

10. SUPERDOSE

A toxicidade depende da quantidade ingerida e do tempo decorrido desde a ingestão da superdose de ibuprofeno.

Como a resposta do paciente pode variar consideravelmente, deve-se avaliar cada caso individualmente. Embora raramente, foi relatada na literatura médica toxicidade grave e morte por superdosagem de ibuprofeno. Os sintomas de superdosagem 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 cardiovascular, incluindo

hipotensão, bradicardia, taquicardia e fibrilação atrial. O tratamento da superdosagem 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 gastrointestinal. 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.

DIZERES LEGAIS

MULTILAB Ind. e Com. de Prod. Farm. Ltda.

RS 401 – km 30 – n° 1009 – São Jerônimo - RS

CEP 96700-000 – CNPJ 92.265.552/0001-40

Data de fabricação, lote e validade: vide embalagem

Reg. M.S. n° 1.1819.0061

Farm. Resp.: Filipe Thomas Steger – CRF-RS 10473

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 18/07/2014.



SAC 0800 600 0660



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE BULA

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/ petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados	Apresentação	Versões
0881261136	10457-SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	18/10/2013	N/A	Dizeres Legais de acordo com a bula do medicamento de Referência Motrin.	600 mg comprimido revestido	VP e VPS
0932831149	10450- SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/10/2014	N/A	Atualização conforme medicamento Referência Motrin dos itens: O que devo saber antes de usar este medicamento?; Quais os males que este medicamento pode me causar?; Advertências e precauções e Interações Medicamentosas.	600 mg comprimido revestido	VP e VPS
1135962145	10450- SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2014	N/A	Nenhuma alteração de dados de segurança, apenas correção de texto.	600 mg comprimido revestido	VP e VPS
0338464151	10756-SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	17/04/2015	15/12/14	Identificação do medicamento	600 mg comprimido revestido	VP e VPS

Buprovil

(ibuprofeno)

Multilab Indústria e Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.

Suspensão oral (Gotas)

50 mg/mL

Buprovil

ibuprofeno

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Suspensão oral (Gotas) 50 mg/mL – Embalagens contendo 1 ou 50 frascos de 30 mL.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 MESES

COMPOSIÇÃO

Cada mL de Buprovil gotas contém:

ibuprofeno.....50 mg

excipientes q.s.p.....1 mL

(goma xantana, glicerol, sorbitol, benzoato de sódio, ácido cítrico, propilenoglicol, sucralose, aroma tutti-frutti, sacarina sódica, ciclamato de sódio, dióxido de titânio, polissorbato 80 e água purificada).

Cada mL de Buprovil corresponde a 10 gotas (1 gota = 5 mg).

Não contém açúcar.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Febre e dores leves a moderadas, associadas a gripes e resfriados comuns, dor de garganta, cefaleia, dor de dente, dorsalgia, dismenorreias e mialgias.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O estudo PAIN (Paracetamol, Aspirin, Ibuprofen new tolerability) foi um estudo randomizado e cego, delineado para comparar três analgésicos no tratamento da dor aguda. Um total de 8.677 adultos foram randomizados para tratamento com ibuprofeno (1.200mg/d), paracetamol (3g/d) e aspirina (3g/d). As principais indicações foram dor musculoesquelética (31-33%), resfriado comum (19-20%), dorsalgia (15-17%) e cefaleia (10-11%). Observou-se maior incidência de eventos adversos com aspirina (10, 1%) em comparação com ibuprofeno (7,0%, $P < 0,001$) ou paracetamol (7,8%). Eventos adversos gastrointestinais ocorreram em menor frequência nos pacientes tratados com ibuprofeno (4,0%) em comparação com aspirina (7,1%, $P < 0,001$) ou paracetamol (5,3%, $p =$

0,025).

O Boston University Fever Study envolveu 84.192 crianças com idade entre seis meses e 12 anos, com doença febril. As crianças foram randomizadas para tratamento com paracetamol (12mg/kg por dose a cada 4-6 horas) ou ibuprofeno (5-10mg/kg por dose a cada 4-6 horas). O desfecho primário foi à ocorrência de eventos adversos graves como sangramento gastrointestinal, insuficiência renal aguda ou anafilaxia. O desfecho secundário foi à ocorrência de internação hospitalar por outras complicações. Não se observou diferença estatisticamente significativa entre as duas medicações quanto à necessidade de internação hospitalar por evento adverso, ou qualquer alteração significativa da função renal nos pacientes tratados com ibuprofeno. Por outro lado, as crianças que foram tratadas com ibuprofeno apresentaram menor risco de consultas médicas por asma (3,0%; IC95% 2,1-4, 1%) do que aquelas tratadas com paracetamol (5,1%; IC95% 3,5-7,1%), $P = 0,02$.

Magni e colaboradores realizaram um estudo multicêntrico, aberto e randomizado para avaliar a atividade antipirética e a tolerabilidade de doses orais únicas de ibuprofeno versus dipirona em lactentes e crianças febris. Cento e vinte e dois pacientes de ambos os sexos, com idade entre 6 meses e 8 anos de idade, com temperatura axilar $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ foram randomizados (1:1) para ibuprofeno (10mg/kg) ou dipirona (15mg/kg), administrados em doses orais únicas. A temperatura axilar e os eventos adversos foram avaliados após 10, 20, 30 e 45 minutos e, a seguir, de 1 em 1 hora, durante 8 horas após a administração. As médias de temperatura foram significativamente menores nos pacientes que receberam ibuprofeno, em relação aos que receberam dipirona, nos grupos de febre alta entre ($>39,1^{\circ}\text{C}$) e baixa ($38,0^{\circ}\text{C}$ e $39,1^{\circ}\text{C}$) ($p = 0,04$). Após 1, 2 e 4 horas da administração das drogas, o valor absoluto da soma ponderada das diferenças de temperatura a partir dos valores basais foi significativamente menor no grupo de febre alta da dipirona, quando comparado ao grupo de febre alta do ibuprofeno, o que significa maior efeito para este último. Houve diferenças estatisticamente significativas no tempo para normalização da temperatura ($<37,2^{\circ}\text{C}$) entre o ibuprofeno e a dipirona nos grupos de temperatura baixa ($3,1 \pm 2,04$ vs. $4,5 \pm 3,06$ horas, $p = 0,01$) e alta ($2,7 \pm 1,68$ vs. $5,4 \pm 3,15$ horas, $p = 0,003$). A diferença do tempo de persistência do efeito antipirético foi também estatisticamente significativa para o grupo de temperatura alta, a favor do ibuprofeno ($3,4 \pm 2,03$ vs. $1,8 \pm 1,89$ hora, $p = 0,01$). As duas drogas apresentaram perfis de tolerabilidade comparáveis. Os autores concluíram que uma dose oral única de ibuprofeno demonstrou proporcionar antipirese mais rápida, potente e por um tempo mais longo do que uma dose oral única de dipirona, especialmente na presença de febre alta.

Autret e colaboradores conduziram um estudo randomizado, aberto, multicêntrico e comparativo entre ibuprofeno (7,5mg/kg), paracetamol (10mg/kg) e aspirina (10mg/kg), que envolveu 351 crianças com idade entre 6 e 24 meses com febre (temperatura retal $> 39^{\circ}\text{C}$). A temperatura foi avaliada após 1, 4 e 6 horas da administração. Observou-se maior queda da temperatura nas

crianças tratadas com ibuprofeno em comparação com aquelas tratadas com aspirina ou paracetamol. A avaliação do conforto das crianças através de escala visual mostrou superioridade do ibuprofeno frente aos outros tratamentos.

1. Moore N, van Ganse E, Le Pare JM. The PAIN study: paracetamol, aspirin and ibuprofen new tolerability study: a large-scale, randomized clinical trial comparing the tolerability of aspirin, ibuprofen and paracetamol for short-term analgesia. Clin Drug Invest. 1999; 18:89-98.
2. Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen: a practitioner-based randomized clinical trial. JAMA. 1995;273(12):929-33.
3. Magni AM, Rosário N, Murahovschi J, et al. Efeito antipirético e tolerabilidade do ibuprofeno versus a dipirona, em dose oral única, em pacientes pediátricos - estudo aberto, randomizado, multicêntrico brasileiro. Ped Mod. 2007;43(1):32-40.
4. Autret E, Reboui-Marty J, Henry-Launois B, et al. Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever. Eur J Clin Pharmacol. 1997;51(5):367-71.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Buprovil contém ibuprofeno, um derivado do ácido fenilpropânico, inibidor da síntese das prostaglandinas, tendo propriedades analgésicas e antipiréticas. Os antipiréticos e analgésicos inibem a ação da cicloxigenase, diminuindo a formação de precursores das prostaglandinas e dos tromboxanos a partir do ácido araquidônico, diminuindo a ação destes mediadores no termostato hipotalâmico e nos receptores de dor (nociceptores).

Farmacocinética

O ibuprofeno apresenta boa absorção oral, com aproximadamente 80% da dose absorvida no trato gastrointestinal, havendo diferença quando da administração em jejum ou após refeição, pois a presença de alimentos diminui a absorção. O início de ação ocorre em aproximadamente 15 a 30 minutos. A taxa de ligação proteica é alta (99%) e a concentração plasmática máxima é atingida em 1,2 a 2,1 horas, tendo duração de 4 a 6 horas, com meia-vida de eliminação de 1,8 a 2 horas. A biotransformação é hepática e a excreção praticamente se completa em 24 horas após a última dose, sendo menos de 1% excretado na forma inalterada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Buprovil não deverá ser administrado a pacientes com antecedentes de hipersensibilidade prévia ao ibuprofeno ou a qualquer componente da formulação. Não utilizar em indivíduos com úlcera

péptica ativa, sangramento gastrointestinal ou em casos em que o ácido acetilsalicílico, iodeto e outros anti-inflamatórios não esteroides tenham induzido asma, rinite, urticária, pólipos nasais, angioedema, broncoespasmo e outros sintomas de reação alérgica ou anafilática.

Não utilizar Buprovil concomitante com bebidas alcoólicas.

Buprovil é contraindicado a pacientes com úlcera gastroduodenal ou sangramento gastrointestinal.

Este medicamento é contraindicado para menores de 6 meses de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O uso de ibuprofeno em crianças com menos de 2 anos de idade deve ser feito sob orientação médica.

Deve-se ter cuidado na administração do ibuprofeno ou de qualquer outro agente analgésico e antipirético em pacientes desidratados ou sob risco de desidratação (com diarreia, vômitos ou baixa ingestão de líquidos), em pacientes com história atual ou prévia de úlcera péptica, gastrites ou desconforto gástrico e em pacientes que apresentaram ou apresentam reações alérgicas, independente da gravidade, com agentes analgésicos e antitérmicos.

Uso em idosos - Utilizar com cautela em pacientes idosos, iniciando o tratamento com doses reduzidas. A idade avançada exerce mínima influência na farmacocinética do ibuprofeno. Alterações relacionadas à idade, na fisiologia renal, hepática e do sistema nervoso central assim como comorbidades e medicações concomitantes, devem ser consideradas antes do início da terapia com Buprovil. Em todas as indicações, a dose deve ser ajustada individualmente e a menor dose administrada. Monitoração cuidadosa e educação do paciente idoso são essenciais.

Uso durante a gravidez e amamentação

A administração de Buprovil não é recomendada durante a gravidez ou a lactação. O uso de AINEs no terceiro trimestre está associado a malformações cardíacas como fechamento prematuro do *ductus arteriosus* e prolongamento do trabalho de parto e deverá ser evitado após a 30ª semana de gestação.

Categoria de risco no primeiro e segundo trimestres da gravidez – B

Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas não há estudos controlados em mulheres grávidas. A prescrição deste medicamento depende da avaliação do risco/benefício para a paciente.

Categoria de risco no terceiro trimestre da gravidez – D

Este medicamento demonstrou evidências positivas de risco fetal humano. A prescrição deste medicamento depende da avaliação do risco/benefício para a paciente.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Durante o período de aleitamento materno ou doação de leite humano, só utilize medicamentos com o conhecimento do seu médico ou cirurgião-dentista, pois alguns medicamentos podem ser excretados no leite humano, causando reações indesejáveis no bebê.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamento-medimento

O uso do ibuprofeno e de outros analgésicos e antipiréticos concomitantemente com corticosteroides aumenta o risco de úlceras gástricas. O uso concomitante de medicamentos à base de furosemida e tiazídicos diminui o efeito diurético dessas drogas. O uso do produto concomitantemente com medicamentos à base de probenecida aumentará o efeito terapêutico do ibuprofeno. Durante a terapia com o ibuprofeno, deve-se evitar a administração de hormônios tireoidianos. O ibuprofeno pode aumentar o efeito dos anticoagulantes orais (heparina), a concentração sanguínea de lítio e a atividade antiagregante plaquetária, desaconselhando-se, portanto, a administração simultânea de ibuprofeno e tais substâncias.

O uso concomitante de qualquer AINE com os seguintes fármacos deve ser evitado, especialmente nos casos de administração crônica: ácido acetilsalicílico, paracetamol, colchicina, iodetos, medicamentos fotossensibilizantes, outros anti-inflamatórios não esteroides, corticosteroides, corticotrofina, uroquinase, hipoglicemiantes orais ou insulina, anti-hipertensivos e diuréticos, ácido valpróico, plicamicina, sais de ouro, ciclosporina, lítio, probenecida, inibidores da ECA, agentes anticoagulantes ou trombolíticos, inibidores de agregação plaquetária, cardiotônicos digitálicos, digoxina e metotrexato.

Interação medicamento-exame laboratorial.

Poderá ocorrer diminuição dos níveis de hemoglobina e do hematócrito. Se houver sangramento gastrointestinal devido ao uso do ibuprofeno, haverá positividade na pesquisa de sangue oculto nas fezes. Poderá causar diminuição da glicemia. Não existe interferência conhecida com outros exames.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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.

Buprovil Suspensão Oral - Gotas 50 mg/mL é uma suspensão branca, com aroma e sabor característico de tutti-fruti.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

USO ORAL:

Agite antes de usar. Não precisa diluir.

Crianças:

A dose recomendada para crianças a partir de 6 meses de idade pode variar de 1 a 2 gotas/kg de peso, em intervalos de 8 a 6 horas, ou seja, de 3 a 4 vezes ao dia.

A dose máxima por dose em crianças menores de 12 anos de idade é de 40 gotas (200 mg) e a dose máxima permitida por dia é de 160 gotas (800 mg).

Adultos:

Em adultos, a dose habitual do Buprovil, para febre é de 40 gotas (200 mg) a 160 gotas (800 mg), podendo ser repetida por, no máximo, 4 vezes por dia.

A dose máxima permitida por dia em adultos é de 640 gotas (3200 mg).

Dose recomendada por no máximo 4 vezes ao dia:

Peso (kg)	Febre baixa (< 39°C)	Febre alta (≥ 39°C)	Peso (kg)	Febre baixa (< 39°C)	Febre alta (≥ 39°C)
5kg	5 gotas	10 gotas	23kg	23 gotas	40 gotas
6kg	6 gotas	12 gotas	24kg	24 gotas	40 gotas
7kg	7 gotas	14 gotas	25kg	25 gotas	40 gotas
8kg	8 gotas	16 gotas	26kg	26 gotas	40 gotas
9kg	9 gotas	18 gotas	27kg	27 gotas	40 gotas
10kg	10 gotas	20 gotas	28kg	28 gotas	40 gotas
11kg	11 gotas	22 gotas	29kg	29 gotas	40 gotas
12kg	12 gotas	24 gotas	30kg	30 gotas	40 gotas
13kg	13 gotas	26 gotas	31kg	31 gotas	40 gotas
14kg	14 gotas	28 gotas	32kg	32 gotas	40 gotas
15kg	15 gotas	30 gotas	33kg	33 gotas	40 gotas
16kg	16 gotas	32 gotas	34kg	34 gotas	40 gotas
17kg	17 gotas	34 gotas	35kg	35 gotas	40 gotas
18kg	18 gotas	36 gotas	36kg	36 gotas	40 gotas
19kg	19 gotas	38 gotas	37kg	37 gotas	40 gotas
20kg	20 gotas	40 gotas	38kg	38 gotas	40 gotas
21kg	21 gotas	40 gotas	39kg	39 gotas	40 gotas
22kg	22 gotas	40 gotas	40kg	40 gotas	40 gotas

9. REAÇÕES ADVERSAS

Podem ocorrer as reações indesejáveis descritas a seguir. As frequências são definidas em muito comuns ($> 1/10$); comuns ($1/100$ e $< 1/10$); incomuns ($> 1/1.000$ e $< 1/100$); raras ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$).

- **Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):**

- Sistema nervoso central: tontura.
- Pele: “rash” cutâneo.
- Sistema gastrointestinal: epigastralgia; náuseas.

- **Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):**

- Pele: prurido.
- Sistema gastrointestinal: dispepsia; obstipação intestinal; anorexia; vômitos; diarreia; flatulência.
- Sistema geniturinário: retenção de sódio e água.
- Sistema nervoso central: cefaleia; irritabilidade; zumbido.

- **Reações raras (ocorrem entre 0,001% e 0,001% dos pacientes que utilizam este medicamento):**

- Pele: alergia; eritema multiforme; necrólise epidérmica tóxica; síndrome de Stevens-Johnson; urticária; síndrome “lupus-like”; doença do soro; equimoses; fotosensibilidade.
- Sistema nervoso central: depressão; ansiedade; meningite asséptica; confusão mental; alucinações; alterações de humor; insônia.
- Sistema nervoso periférico: parestesia.
- Sistema gastrointestinal: icterícia; úlcera esofágica; úlcera péptica gástrica; úlcera duodenal; hepatite medicamentosa; pancreatite aguda; sangramento digestivo.
- Sistema geniturinário: insuficiência renal; necrose tubular aguda; necrose de papila renal; cistite; hematúria; poliúria.
- Sangue: anemia hemolítica; pancitopenia; hipoplasia medular; anemia; trombocitopenia; leucopenia; agranulocitose; eosinofilia.
- Visão: diplopia; redução de acuidade visual; hiperemia ocular; xerofthalmia.
- Ouvido, nariz e garganta: diminuição da acuidade auditiva; inflamação da mucosa nasal; epistaxe; edema de glote; xerostomia.
- Sistema cardiovascular: aumento de pressão arterial; infarto agudo do miocárdio; arritmia cardíaca; taquicardia; palpitações; insuficiência cardíaca congestiva; acidente vascular cerebral;

vasculite.

- Sistema respiratório: broncoespasmo; sibilância; dispneia; dor torácica.

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

10. SUPERDOSE

O tratamento da superdose pelo ibuprofeno é de suporte, uma vez que não existem antídotos para este fármaco. Os sintomas podem incluir vertigem, nistagmo, apneia, inconsciência, hipotensão e insuficiência respiratória. Nos casos de intoxicação aguda com comprometimento hemodinâmico e/ou respiratório, devem-se administrar líquidos, mantendo-se uma boa diurese. Como o fármaco é ácido e é excretado pela urina; teoricamente é benéfica a administração de álcali, além de volume. O esvaziamento gástrico deve ser realizado pela indução de vômito ou lavagem gástrica e deve ser instituída a administração de carvão ativado. Medidas de suporte auxiliarão no procedimento terapêutico específico de superdose.

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

DIZERES LEGAIS

MULTILAB Ind. e Com. de Prod. Farm. Ltda.

RS 401 – km 30 – n° 1009 – São Jerônimo – RS

CEP 96700-000 – CNPJ 92.265.552/0001-40

Data de fabricação, lote e validade: vide embalagem

Reg. M.S. n° 1.1819.0061

Farm. Resp.: Filipe Thomas Steger - CRF-RS 10473

Indústria Brasileira

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

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 14/01/2015.

SAC 0800 600 0660



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE TEXTO DE BULA

Dados da Submissão eletrônica			Dados da petição 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
14/04/2015	0324767158	10457 – SIMILAR– Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Todos os itens de acordo com medicamento de referência Alivium.	VP/VPS	Suspensão oral (Gotas) 50 mg/mL
12/05/2015	-	10450 – SIMILAR– Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Via de administração e restrição de uso, conforme medicamento de referência Alivium.	VPS	Suspensão oral (Gotas) 50 mg/mL