



DALSY[®]
ibuprofeno

ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA.
Suspensão Oral
20 mg/mL

**BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE****I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Nº N407

DALSY[®]**ibuprofeno****APRESENTAÇÕES**

Suspensão oral de 20 mg/mL:

- Embalagem com frasco de 100 mL + seringa dosadora.

VIA ORAL**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 MESES****COMPOSIÇÃO**

Cada 5 mL de suspensão oral contém:

ibuprofeno100 mg

Excipientes: ácido cítrico monoidratado, sacarose, ágar -ágar, água purificada, aroma de laranja, benzoato de sódio, caolin leve irradiado, glicerol, metilparabeno, polissorbato 80, propilparabeno, sorbitol e corante amarelo crepúsculo.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

DALSY[®] (ibuprofeno) é destinado à redução da febre e à melhora temporária de dores leves a 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), cólica menstrual (dismenorreia primária) e dores associadas a gripes e resfriados.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O ibuprofeno é indicado no tratamento da dor aguda e febre em crianças. Nos estudos comparativos, o ibuprofeno apresenta ações analgésicas e antipiréticas similares ou superiores ao paracetamol. Apresenta uma duração de ação mais prolongada e é mais seguro em superdosagem comparado ao paracetamol e ao ácido acetilsalicílico (Autret-Leca, 2003). A dose de 10 mg/kg de ibuprofeno suspensão acarreta em um efeito antipirético mais rápido e mais prolongado que a mesma dose de paracetamol, especialmente na presença de febre alta (Simon, 1996).

Na migrânea, o ibuprofeno é uma opção de primeira escolha no tratamento de crise de enxaqueca em crianças e adolescentes. É a medicação mais estudada no tratamento da crise de migrânea para pacientes pediátricos. Dois estudos randomizados evidenciaram que o ibuprofeno (7,5 a 10 mg/kg) na migrânea é efetivo e seguro (Lewis D et al, 2004).

O primeiro estudo (n=88) comparou o ibuprofeno (10 mg/kg) ao paracetamol (15 mg/kg) e ao placebo. Ao final dos “endpoints” da 1ª e 2ª horas, ambos ibuprofeno (10 mg/kg) e paracetamol (15



mg/kg) foram significativamente mais efetivos que placebo na melhora da dor definida pela redução de ≥ 2 pontos na escala de 5 pontos ($p < 0.05$). No final do “endpoint”, na 2ª hora, nos pacientes com intenção de tratamento, o ibuprofeno acarretou melhora dos sintomas em 56% dos pacientes comparados a 53% do grupo paracetamol e 36% do grupo placebo. A resolução completa da cefaleia ocorreu em 60% das crianças tratadas com ibuprofeno, 39% no grupo paracetamol contra 28% no grupo placebo. A redução da cefaleia em pelo menos 2 pontos após 2 horas foi 2 vezes maior no grupo paracetamol e 3 vezes maior no grupo ibuprofeno comparado ao placebo. (Hamalainen et al, 1997).

No segundo estudo, o ibuprofeno (7,5 mg/kg) foi indicado para 84 crianças de 6 a 12 anos e evidenciou uma redução na gravidade da cefaleia em 76% no grupo de droga ativa comparado a 53% no grupo placebo (Lewis et al, 2002).

Uma revisão sistemática qualitativa de 14 estudos randomizados avaliou qual o tratamento poderia ser usado em pronto socorro para crianças com crises de migrânea. Foram incluídos 3 estudos com ibuprofeno. O ibuprofeno foi superior ao placebo na melhora da dor (Bailey et al, 2008).

Outro artigo de revisão avaliou a eficácia e segurança de analgésicos (ácido acetilsalicílico, paracetamol e ibuprofeno) no tratamento de resfriado e gripe em doses “over the counter”. O trabalho concluiu que os analgésicos são seguros e efetivos no tratamento de resfriado e gripes (Eccles, 2006).

Referências bibliográficas:

Autret-Leca E. A general overview of the use of ibuprofen in paediatrics. *Int J Clin Pract Suppl.* 2003 Apr; (135): 9-12.

Bailey B, McManus BC. Treatment of children with migraine in the emergency department; a qualitative systematic review. *Pediatr Emerg Care.* 2008 May; 24(5): 321-30.

Eccles R. Efficacy and safety of over the counter analgesics in the treatment of common cold and flu. *J Clin Pharm Ther.* 2006 Aug; 31(4): 309-19.

Hamalainen ML, Hoppu K, Valkeila E, et al. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1997;48: 102–107.

Lewis D, Ashwal S, Hershey, A, Hirtz D, Yonker M, Silberstein S. Practice Parameter: Pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents. Report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society *Neurology* 2004;63:2215–2224

Lewis DW, Kellstein D, Burke B, et al. Children’s ibuprofen suspension for the acute treatment of pediatric migraine headache. *Headache* 2002; 42:780–786.

Simon RE. Ibuprofen suspension: pediatric antipyretic. *Pediatric Nurs.* 1996 Mar-apr; 22(2): 118-20.

Silver S, Gano D, Gerrentsen P. Acute treatment of paediatric migraine: a meta-analysis of efficacy. *J Paediatr Child Health.* 2008 Jan; 44(1-20: 3-9. Epub 2007 Sep 14.



3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Ibuprofeno é uma droga anti-inflamatória não esteroide (AINE) derivada do ácido propiônico com propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas. Além disso, ibuprofeno inibe a agregação plaquetária reversivelmente.

A eficácia terapêutica do ibuprofeno resulta da inibição da enzima ciclo-oxigenase, levando a uma redução marcante na síntese de prostaglandinas. Essas propriedades promovem o alívio sintomático da inflamação, dor e febre.

Dados experimentais sugerem que o ibuprofeno pode inibir o efeito antiagregante plaquetário do ácido acetilsalicílico em baixas dosagens quando administrados concomitantemente.

Em um estudo, quando foi administrada dose única de 400 mg até 8 horas antes ou até 30 minutos depois de dose de liberação imediata de ácido acetilsalicílico (81mg), ocorreu uma diminuição do efeito do ácido acetilsalicílico na formação do tromboxano ou agregação plaquetária.

No entanto, considerando as limitações dos dados e a incerteza quanto à extrapolação destes dados para situação clínica, não é possível chegar a conclusões para o uso regular de ibuprofeno e nenhum efeito clínico relevante é considerado provável para seu uso ocasional.

O início de ação de ibuprofeno suspensão oral ocorre de 15 a 30 minutos após sua administração oral e permanece por 4 a 6 horas.

Propriedades Farmacocinéticas

O ibuprofeno consiste em uma mistura racêmica de enantiômeros +S e -R.

Absorção:

O ibuprofeno é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal com biodisponibilidade de 80-90%.

O pico da concentração plasmática é alcançado em 1-2 horas após administração de formulações de liberação imediata.

Estudos incluindo uma refeição padrão mostraram que a alimentação não afeta significativamente a biodisponibilidade total.

Distribuição:

O ibuprofeno é extensivamente ligado a proteínas plasmáticas (99%). O ibuprofeno tem um pequeno volume de distribuição sendo cerca de 0,12-0,2 L/kg em adultos.

Biotransformação:

O ibuprofeno é rapidamente metabolizado no fígado através do citocromo P450, preferencialmente CYP2C9, para dois metabolitos primários inativos 2- hidroxibuprofeno e 3- carboxibuprofeno.

Após a ingestão oral da droga, um pouco menos do que 90% de uma dose oral de ibuprofeno pode ser contabilizada na urina como metabolitos oxidativos e seus conjugados glicurônicos. Muito pouco ibuprofeno é excretado inalterado na urina.

Eliminação

A excreção pelos rins é rápida e completa. A meia-vida de eliminação, para formulações de liberação imediata, é de aproximadamente 2 horas. A excreção de ibuprofeno é virtualmente completa após 24 horas após a última dose. Em estudos limitados, ibuprofeno aparece no leite materno em concentrações muito baixas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

DALSY® (ibuprofeno) é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao ibuprofeno ou aos demais componentes do produto, listados no item COMPOSIÇÃO.



DALSY[®] (ibuprofeno) não deve ser administrado a pacientes que já apresentaram reações de hipersensibilidade (por exemplo: asma, rinite, angioedema ou urticária) após a administração de aspirina (ácido acetilsalicílico) ou de outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).

DALSY[®] (ibuprofeno) é contraindicado em pacientes com insuficiência cardíaca grave, pacientes com insuficiência hepática grave e pacientes com insuficiência renal grave (filtração glomerular abaixo de 30 mL/min).

DALSY[®] (ibuprofeno) não deve ser utilizado em pacientes em condições envolvendo tendência aumentada à hemorragia.

DALSY[®] (ibuprofeno) é contraindicado em pacientes com histórico de hemorragia ou perfuração gastrointestinal relacionadas à terapia prévia com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).

DALSY[®] (ibuprofeno) não deve ser administrado a pacientes com, úlcera péptica ativa ou com histórico de recorrência ou hemorragia gastrointestinal (definidas como dois ou mais episódios distintos e comprovados de ulceração ou hemorragia).

DALSY[®] (ibuprofeno) é contraindicado durante o terceiro trimestre de gravidez e não deve ser usado no primeiro e segundo trimestre de gravidez, a menos que claramente necessário.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Precauções gerais

Efeitos indesejáveis podem ser minimizados através da administração da menor dose eficaz durante o menor tempo necessário para o controle dos sintomas.

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

A administração concomitante de ibuprofeno e outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), incluindo os inibidores seletivos da ciclo-oxigenase – 2 (COX-2) deve ser evitada devido ao aumento do risco de ulceração ou sangramento.

Ibuprofeno pode inibir temporariamente a função das plaquetas no sangue (agregação de trombócitos).

Em uso prolongado de quaisquer analgésicos, pode ocorrer dor de cabeça, que não deve ser tratada com doses aumentadas do medicamento.

Através do consumo concomitante com álcool, os efeitos indesejáveis relacionados com a substância ativa, particularmente aqueles relacionados ao trato gastrointestinal ou ao sistema nervoso central, podem ser aumentados com a utilização de AINEs.

Efeitos cardiovasculares

DALSY[®] (ibuprofeno) deve ser administrado com cautela a pacientes com histórico de insuficiência cardíaca ou hipertensão arterial, pois foi relatado edema associado à administração de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).

Dados epidemiológicos e de estudos clínicos 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 por exemplo 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 apenas 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).

Hemorragia, ulceração e perfuração gastrointestinal

Hemorragia, ulceração ou perfuração gastrointestinal, que podem ser fatais, foram relatadas em relação a todos os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) a qualquer momento do tratamento, com ou sem sintomas de advertência ou histórico prévio de eventos gastrointestinais graves. O risco de hemorragia, ulceração ou perfuração gastrointestinal é maior com o aumento das doses de AINEs em pacientes com histórico de úlcera, particularmente se complicada com hemorragia ou perfuração, e em idosos. Esses pacientes devem iniciar o tratamento na menor dose disponível. Terapia combinada com agentes protetores (ex. misoprostol ou inibidores da bomba de prótons) deve ser considerada para estes pacientes, assim como para pacientes que requeiram o tratamento concomitante com baixa dose de ácido acetilsalicílico ou outros fármacos que aumentem o risco gastrointestinal.

Pacientes com histórico de toxicidade gastrointestinal, particularmente pacientes idosos, devem comunicar ao seu médico qualquer sintoma abdominal não usual (especialmente hemorragia gastrointestinal) particularmente nos estágios iniciais do tratamento.

Recomenda-se cautela nos casos de pacientes que estão recebendo concomitantemente medicamentos que podem aumentar o risco de ulceração ou sangramento, tais como corticosteroides orais, anticoagulantes como a varfarina, inibidores seletivos de recaptação de serotonina ou medicamentos antiplaquetários como o ácido acetilsalicílico (ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Se ocorrer hemorragia ou ulceração gastrointestinal em pacientes recebendo ibuprofeno, o tratamento deve ser descontinuado.

AINEs deverão ser administrados com cuidado a pacientes com história de úlcera péptica e outras doenças gastrointestinais, por exemplo, colite ulcerativa e doença de Crohn, pois estas condições podem ser exacerbadas.

Efeitos renais

Recomenda-se cautela ao iniciar o tratamento com DALSY® (ibuprofeno) em pacientes com desidratação significativa, especialmente em crianças, adolescentes e idosos, pois há um risco de insuficiência renal.

Em termos gerais, a ingestão habitual de analgésicos, especialmente em combinação de várias substâncias ativas para alívio da dor, pode levar a danos renais permanentes com o risco de insuficiência renal (nefropatia analgésica). Este risco pode ser aumentado sob tensão física associada com a perda de sal e desidratação. Por isso, deve ser evitada.

É necessária precaução em pacientes com hipertensão e/ou insuficiência cardíaca, pois a função renal pode deteriorar.

Alterações respiratórias

Recomenda-se cuidado ao administrar DALSY® (ibuprofeno) a pacientes que sofrem de, ou tem histórico prévio de asma brônquica, pois foi relatado que ibuprofeno pode provocar broncoespasmo em tais pacientes.

Efeitos dermatológicos

Reações cutâneas graves, algumas delas fatais, como a dermatite esfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson e necrose epidérmica tóxica, foram muito raramente relatadas 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 ocorre no



primeiro mês de tratamento. O tratamento com ibuprofeno deve ser descontinuado nos primeiros sinais de rachaduras na pele, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade. Excepcionalmente, varicela pode estar na origem das complicações infecciosas de tecidos moles e cutâneas graves. Até o momento, a contribuição dos AINEs no agravamento destas infecções não pode ser descartada. Assim, é aconselhável evitar o uso de ibuprofeno em caso de varicela.

LES e doença mista do tecido conjuntivo

É necessária precaução em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e doença mista do tecido conjuntivo. Pode haver um risco aumentado de meningite asséptica.

Reações alérgicas

Reações de hipersensibilidade agudas graves (por exemplo, choque anafilático) são observadas muito raramente. Nos primeiros sinais de reação de hipersensibilidade após tomar/administrar ibuprofeno, a terapia deve ser interrompida. De acordo com os sintomas, medidas medicamentosa necessárias devem ser iniciadas por especialistas.

É necessária precaução em pacientes que tenham tido hipersensibilidade ou reações alérgicas a outras substâncias, pois eles podem ter um risco aumentado de ocorrência de reações de hipersensibilidade com ibuprofeno.

É necessária precaução em pacientes que sofrem de rinite alérgica, pólipos nasais ou distúrbios respiratórios obstrutivos crônicos pois existe um risco aumentado da ocorrência de reações alérgicas. Estas podem estar presentes na forma de ataque asmático (a chamada asma analgésica), edema de Quincke ou urticária.

Informações relacionadas aos excipientes:

Dalsy (ibuprofeno) 20 mg/mL contém sacarose e sorbitol. Pacientes com problemas raros hereditários de intolerância a frutose, má absorção de glicose-galactose ou insuficiência de sucrose-isomaltose não devem tomar este medicamento. Isso também deve ser levado em conta em, pacientes com diabetes mellitus. Pode ser prejudicial aos dentes.

Dalsy (ibuprofeno) 20 mg/mL contém corante amarelo crepúsculo, propilparabeno e metilparabeno que podem causar reações alérgicas.

Cuidados e advertências para populações especiais:

Uso em idosos

Em pacientes idosos, há um aumento da frequência de reações adversas aos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), especialmente hemorragia e perfuração gastrointestinais, que podem ser fatais. Se o paciente idoso não tiver insuficiência renal, existem apenas pequenas diferenças clinicamente insignificantes no perfil farmacocinético e na excreção urinária entre jovens e idosos.

Uso pediátrico

O uso de DALSY® (ibuprofeno) não é indicado a crianças menores de 6 meses de idade e deve ser feito sob orientação médica em crianças com menos de 2 anos.

A exposição sistêmica de ibuprofeno seguida de dosagem terapêutica ajustada de acordo com o peso (5 mg/kg a 10 mg/kg peso corporal) em crianças de 1 ano ou mais, é semelhante a dos adultos. Crianças de 3 meses a 2,5 anos pareceram ter um volume maior de distribuição (L/kg) e depuração (L/kg/h) do que de ibuprofeno em crianças > 2,5 a 12 anos de idade.

Insuficiência renal

Para pacientes com insuficiência renal leve, aumento do nível plasmático de (S)-ibuprofeno, maiores valores de AUC para (S)-ibuprofeno e aumento das razões enantioméricas de AUC (S/R),



foram relatados quando comparado com controles saudáveis. No estágio final da doença renal em pacientes em diálise a fração principal livre de ibuprofeno foi cerca de 3% comparado com 1% em voluntários saudáveis. Insuficiência grave da função renal pode resultar no acúmulo dos metabólitos de ibuprofeno. O significado deste efeito é desconhecido. Os metabólitos podem ser removidos por hemodiálise.

Insuficiência hepática

Doença hepática alcoólica com insuficiência hepática leve a moderada não resultou em alterações significativas nos parâmetros farmacocinéticos. Em pacientes cirróticos com insuficiência hepática moderada (escore de Child-Pugh 6-10) tratados com o ibuprofeno racêmico, foi observado um prolongamento de 2 vezes da meia-vida e a relação AUC enantiomérica (S / R) foi significativamente menor em comparação com controles saudáveis, sugerindo uma deficiência de inversão metabólica do (R)-ibuprofeno para o ativo (S) – enantiômero.

Uso na gravidez

A inibição da síntese de prostaglandinas pode afetar negativamente a gravidez e/ou desenvolvimento do embrião. Dados de estudos epidemiológicos sugerem um risco aumentado de aborto, má formação cardíaca e gastrosquise após o uso de inibidores da síntese de prostaglandinas no início da gravidez. Acredita-se que este risco aumenta com a dose e a duração do tratamento. Em animais, a administração de inibidores da síntese de prostaglandinas resultou em aumento das perdas pré e pós-implantação e letalidade embrio/fetal. Adicionalmente, tem sido relatado aumento na incidência de má formações variadas, incluindo cardiovasculares, em animais que utilizaram inibidores da síntese de prostaglandinas durante o período organogenético.

Durante o primeiro e segundo trimestre de gravidez, ibuprofeno não deve ser utilizado a menos que claramente necessário. Se ibuprofeno for utilizado por mulheres que estão tentando engravidar ou durante o primeiro ou segundo trimestre de gravidez, a menor dose e em menor tempo possível devem ser mantidos.

Durante o terceiro trimestre de gravidez, todos os inibidores da síntese de prostaglandinas podem expor o feto aos seguintes casos:

- toxicidade cardiopulmonar (com fechamento prematuro do canal arterial e hipertensão pulmonar).
- disfunção renal, que pode progredir para uma insuficiência renal com oligodrâmnios.

Ao final da gravidez, os inibidores da síntese de prostaglandinas podem expor a mãe e o neonato aos seguintes casos:

- possibilidade de prolongamento do tempo de sangramento.
- inibição das contrações uterinas que pode resultar em um atraso no parto ou prolongamento do trabalho de parto.

Consequentemente, ibuprofeno é contraindicado durante o terceiro trimestre de gravidez.

Parto e Trabalho de parto

A administração de DALSY® (ibuprofeno) não é recomendada durante o parto ou trabalho de parto, pois o início do parto pode ser atrasado, sua duração prolongada e há aumento na tendência de sangramento da mãe e do bebê.

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

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

**Uso na lactação**

Nos limitados estudos disponíveis até o momento, ibuprofeno aparece no leite materno em baixas concentrações. DALSY® (ibuprofeno) não é recomendado para mulheres que estejam amamentando.

Fertilidade Feminina

Existem evidências de que as drogas que inibem a síntese da ciclo-oxigenase / prostaglandina podem causar prejuízo da fertilidade feminina por um efeito na ovulação. Este efeito é reversível com a interrupção do tratamento.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Após o tratamento com ibuprofeno, o tempo de resposta dos pacientes pode ser afetado. Isto deve ser considerado quando é necessária uma maior vigilância, por exemplo, ao dirigir um carro ou operar máquinas. Essa situação aplica-se, principalmente quando o uso do medicamento for combinado com o álcool.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Diuréticos, inibidores da ECA, betabloqueadores e antagonistas da angiotensina II

AINEs podem reduzir o efeito destas drogas. Diuréticos podem aumentar o risco de nefrotoxicidade dos AINEs.

Em alguns pacientes com função renal comprometida (por exemplo, pacientes desidratados ou pacientes idosos com função renal comprometida), a coadministração de um inibidor da ECA, betabloqueador ou antagonista de angiotensina-II e agentes que inibem a ciclo-oxigenase pode resultar em deterioração adicional da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, que é geralmente reversível. Portanto, a associação deve ser administrada com precaução, especialmente nos idosos. Os pacientes devem ser adequadamente hidratados e deve ser realizado o monitoramento da função renal após o início da terapia concomitante e depois o monitoramento deve ser periódico.

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 (exemplo: níveis de digoxina).

Lítio

O uso concomitante de ibuprofeno com preparações de lítio pode aumentar os níveis séricos destes produtos medicinais.

Metotrexato

AINEs podem inibir a secreção tubular de metotrexato e reduzir sua eliminação.

Ciclosporina

Pode ocorrer aumento do risco de nefrotoxicidade quando houver administração concomitante com AINEs.

**Mifepristona**

A diminuição da eficácia do medicamento pode teoricamente ocorrer devido às propriedades antiprostaglandinas dos AINEs, incluindo o ácido acetilsalicílico. Evidências limitadas sugerem que a coadministração de AINEs no dia da administração de prostaglandina não influencia negativamente os efeitos da mifepristona ou da prostaglandina no amadurecimento cervical ou contratilidade uterina e não reduz a eficácia clínica da interrupção medicinal da gravidez.

Corticosteroides

O ibuprofeno deve ser usado com precaução em combinação com corticosteroides, pois estes podem aumentar o risco de reações adversas, especialmente do trato gastrointestinal (ulceração ou sangramento gastrointestinal).

Anticoagulantes

AINEs podem aumentar os efeitos de anticoagulantes, como, por exemplo, da varfarina.

Ácido acetilsalicílico

Assim como outros produtos contendo AINEs, a administração concomitante de ibuprofeno e ácido acetilsalicílico/aspirina geralmente não é recomendada devido à possibilidade de aumento dos efeitos adversos.

Dados experimentais sugerem que o ibuprofeno pode inibir o efeito antiagregante plaquetário do ácido acetilsalicílico em baixas dosagens quando administrados concomitantemente.

No entanto, considerando as limitações dos dados e a incerteza quanto à extrapolação destes dados para situação clínica, não é possível chegar a conclusões para o uso regular de ibuprofeno e nenhum efeito clínico relevante é considerado provável para seu uso ocasional.

Sulfonilureias

Os AINEs podem potencializar os efeitos das sulfonilureias. Houve raros relatos de hipoglicemia em pacientes que utilizam sulfonilureia e que receberam ibuprofeno.

Zidovudina

Há um aumento no risco de toxicidade hematológica quando AINEs e zidovudina são administrados concomitantemente. Há evidências de um aumento no risco de hemartroses e hematomas em pacientes hemofílicos HIV+ recebendo tratamento concomitante de zidovudina e ibuprofeno.

Outros AINEs, incluindo salicilatos e inibidores seletivos de Cox-2

A administração concomitante de vários AINEs pode aumentar o risco de úlceras e sangramento gastrointestinais devido a um efeito sinérgico. O uso concomitante de ibuprofeno com outros AINEs deve, portanto, ser evitado.

Aminoglicosídeos

AINEs podem diminuir a excreção de aminoglicosídeos.

Colestiramina

A administração concomitante de ibuprofeno e colestiramina pode reduzir a absorção de ibuprofeno no trato gastrointestinal. No entanto, a sua significância clínica é desconhecida.

Tacrolimus

O risco de nefrotoxicidade é aumentado quando AINEs e tacrolimus são administrados concomitantemente.

**Agentes antiplaquetários e inibidores seletivos de recaptação de serotonina (SSRIs)**

Risco aumentado de sangramento gastrointestinal.

Extratos herbáceos

Ginkgo biloba pode potencializar o risco de hemorragia quando administrado concomitantemente com AINEs.

Antibióticos do grupo quinolona

Dados em animais indicam que AINEs podem aumentar o risco de convulsão quando associados aos antibióticos do grupo quinolona. Pacientes ingerindo AINEs e quinolona podem ter um maior risco de desenvolver convulsões.

Inibidores da CYP2C9

A administração de ibuprofeno com inibidores da CYP2C9 pode aumentar a exposição de ibuprofeno (um substrato de CYP2C9). Em um estudo com voriconazol e fluconazol (inibidores da CYP2C9), foi demonstrado um aumento da exposição de S (+)-ibuprofeno de aproximadamente 80 a 100%. Reduções da dose de ibuprofeno podem ser consideradas quando um potente inibidor da CYP2C9 é administrado concomitantemente, particularmente quando são administradas altas doses de ibuprofeno com voriconazol ou fluconazol.

Este medicamento não deve ser utilizado concomitantemente com bebidas alcoólicas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

DALSY® (ibuprofeno) suspensão oral deve ser armazenado em temperatura ambiente (15-30°C) e protegido da umidade.

Prazo de validade:

DALSY® (ibuprofeno) suspensão oral, acondicionado em frasco de vidro de 100 mL: se armazenado nas condições recomendadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 36 meses, a partir de sua 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.

Características físicas e organolépticas:

DALSY® (ibuprofeno) apresenta-se como uma suspensão de cor laranja e odor de laranja.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**Para uso oral e por um curto período de tempo**

Efeitos indesejáveis podem ser minimizados através da administração da menor dose eficaz durante o menor tempo necessário para o controle dos sintomas.

A dose de ibuprofeno depende da idade e do peso corporal do paciente. A dose única diária máxima (por tomada) para adultos e adolescentes não deve exceder 400 mg de ibuprofeno.



Tomar mais de 400 mg de uma vez só não promove um melhor efeito analgésico.

Espere pelo menos 4 horas entre as tomadas de dose.

A dose total para adultos e adolescentes não deve exceder 1.200 mg de ibuprofeno em um período de 24 horas.

O paciente adulto deve consultar um médico se os sintomas persistirem ou ficarem piores, ou se o ibuprofeno é necessário por mais de 3 dias em caso de febre e 5 dias em caso de dor.

Uso adulto

A dose recomendada é de 10 a 20 mL por tomada (200 - 400 mg) em dose única ou 3 a 4 vezes ao dia. A dose diária não deve exceder 60 mL por dia (1200 mg/dia), em doses divididas.

Uso pediátrico

A dose diária de ibuprofeno é 20-30 mg/Kg de peso corporal em doses divididas.

Essa dose pode ser alcançada usando a suspensão de 20 mg/mL conforme segue:

Idade/ peso	Frequência	Dose única	Dose máxima diária
~7-10 Kg (6-12 meses)	3 vezes ao dia	2,5 mL (50 mg)	150 mg
~10-14,5 Kg (1-2 anos)	3 a 4 vezes ao dia	2,5 mL (50 mg)	200 mg
~14,5-25 Kg (3-7 anos)	3 a 4 vezes ao dia	5 mL (100 mg)	400 mg
~25-40 Kg (8-12 anos)	3 a 4 vezes ao dia	10 mL (200 mg)	800 mg

Este medicamento não deve ser dado para crianças com idade menor que 6 meses ou que pesam menos de 5 Kg.

Em crianças com mais de 6 meses de idade e em adolescentes (com idade entre 12-18 anos) esse medicamento é necessário por mais de 3 dias, ou se os sintomas piorarem um médico deve ser consultado.

Uso em 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. Cuidados devem ser tomados com a dose neste grupo.

Uso em pacientes com insuficiência renal e com insuficiência hepática

Não é necessária a redução da dose para pacientes com insuficiência renal leve ou moderada e nem para pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada. Para pacientes com insuficiência grave hepática ou renal ver seção CONTRAINDICAÇÕES.

Método de administração

A fim de alcançar um início de ação mais rápido, a dose pode ser tomada com o estômago vazio. é recomendado que os pacientes com estômagos sensíveis tomem ibuprofeno com alimentos.

Certifique-se de que o frasco foi devidamente agitado antes do uso do medicamento. Uma sensação transitória de ardor na boca ou na garganta pode ocorrer com a suspensão de ibuprofeno.



9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos mais comumente observados são de natureza gastrointestinal. Úlcera péptica, perfuração ou hemorragia gastrointestinal, às vezes fatal, particularmente em idosos, podem ocorrer. Náusea, vômito, diarreia, flatulência, constipação, dispepsia, dor abdominal, melena, hematêmese, estomatite ulcerativa, exacerbação da colite e doença de Crohn têm sido relatados após a administração. Menos frequentemente, gastrite tem sido observada.

Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade foram relatadas após o tratamento com AINEs. Estes podem consistir de: reações alérgicas não específicas e anafilaxia; reatividade do trato respiratório compreendendo asma, agravamento da asma, broncoespasmo ou dispneia; ou doenças de pele variadas, incluindo erupções cutâneas de vários tipos, prurido, urticária, púrpura, angioedema e, muito raramente, eritema multiforme e dermatose bolhosa (incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica).

Infecções e infestações

A exacerbação de inflamações relacionadas à infecção (por exemplo, desenvolvimento de fascíte necrotizante) coincidindo com o uso de AINEs foi descrita. Se sinais de uma infecção ocorrerem ou piorarem durante o uso de ibuprofeno o paciente deve procurar um médico rapidamente.

Desordens dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Em casos excepcionais, as infecções cutâneas graves e complicações nos tecidos moles podem ocorrer durante a infecção de varicela.

Desordens cardíacas e vasculares

Estudos clínicos e dados epidemiológicos sugerem que o uso de ibuprofeno (particularmente em altas doses de 2400 mg diariamente) e no tratamento de longo prazo pode estar associado com um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral).

As reações adversas reportadas para o ibuprofeno estão agrupadas por sistema e frequência: Reação muito comum ($\geq 1/10$), Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Reação incomum ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Reação rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), Reação muito rara ($< 1/10000$) e de frequência desconhecida (que não pode ser estimada pelos dados disponíveis).

As frequências indicadas, que se estendem para além dos relatos muito raros, se referem ao uso de curto prazo de doses diárias de formas de dosagem oral com no máximo 1200 mg de ibuprofeno

Reações comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Alterações do sistema nervoso: tontura.

Alterações gastrointestinais: dispepsia, diarreia, náusea, vômito, dor abdominal, flatulência, constipação, melena, hematêmese, hemorragia gastrointestinal.

Alterações gerais e relacionadas ao local de administração: fadiga.

Reações incomuns ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Infecções e infestações: rinite.

Alterações no sistema imune: hipersensibilidade

Alterações psiquiátricas: insônia, ansiedade.

Alterações no sistema nervoso: dor de cabeça, parestesia, sonolência.



Alterações visuais: enfraquecimento da visão.

Alterações no ouvido e labirinto: enfraquecimento da audição.

Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino: asma, broncoespasmo, dispneia.

Alterações gastrointestinais: gastrite, úlcera duodenal, úlcera gástrica, estomatite ulcerativa, perfuração gastrointestinal.

Alterações hepatobiliares: hepatite, icterícia, função hepática anormal.

Alterações na pele e tecido subcutâneo: erupção cutânea, urticária, prurido, púrpura, angioedema, reação de fotossensibilidade.

Reações raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)

Alterações psiquiátricas: depressão, estado confusional.

Alterações do sistema nervoso: neurite óptica.

Alterações visuais: neuropatia óptica tóxica.

Alterações no ouvido e labirinto: zumbido e vertigem.

Alterações hepatobiliares: lesão hepática

Alterações gerais e relacionadas ao local de administração: edema.

Reações muito raras ($< 1/10000$)

Infecções e infestações: meningite asséptica.

Alterações hematológicas e do sistema linfático: leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, agranulocitose, anemia aplásica e anemia hemolítica. Os primeiros sinais são: febre, dor de garganta, úlceras superficiais na boca, sintomas gripais, exaustão grave, sangramento e hematomas sem explicação.

Alterações do sistema imune: reações de hipersensibilidade severas. Os sintomas podem ser: inchaço facial, da língua e da laringe, dispneia, taquicardia, hipotensão (anafilaxia, angioedema ou choque grave).

Alterações gastrointestinais: pancreatite.

Alterações renais e urinárias: insuficiência hepática.

Alterações na pele e tecido subcutâneo: dermatose bolhosa, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica e eritema multiforme.

Alterações renais e urinárias: nefrite tubulointersticial, síndrome nefrótica e insuficiência renal. Insuficiência renal aguda, necrose papilar (especialmente em uso por longo período de tempo) associado com ureia sérica aumentada.

Alterações cardíacas: insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio.

Alterações vasculares: hipertensão.

Reações adversas de frequência desconhecida

Alterações gastrointestinais: colite, Doença de Crohn.

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

Toxicidade

Sinais e sintomas de toxicidade geralmente não foram observados em doses menores que 100 mg/Kg em crianças ou adultos.

No entanto, em alguns casos pode ser necessário tratamento de suporte.



A manifestação de sinais e sintomas de toxicidade foi observada em crianças após a ingestão de 400 mg/Kg ou mais. Em adultos, a dose efeito de resposta é menos clara. A meia vida em superdosagem é 1,5-3 horas.

Sintomas

A maioria dos pacientes que ingeriram quantidades significantes de ibuprofeno manifestaram os sintomas de superdose entre 4 a 6 horas. Os sintomas mais frequentemente reportados de superdose incluem náusea, vômito, dor abdominal, letargia e sonolência. Os efeitos no Sistema Nervoso Central incluem dor de cabeça, zumbido, tontura, convulsão e perda da consciência. Nistagmo, acidose metabólica, hipotermia, efeitos renais, sangramento gastrointestinal, coma, apneia e depressão do SNC e sistema respiratório também foram raramente reportados. Toxicidade cardiovascular, incluindo hipotensão, bradicardia e taquicardia foram reportadas. Nos casos de superdose significativa, é possível apresentar insuficiência renal e danos no fígado. Doses excessivas são geralmente bem toleradas quando nenhuma outra medicação foi administrada.

Tratamento

Não há antídoto específico para a superdose de ibuprofeno. Esvaziamento gástrico seguido de medidas de suporte são recomendados se a quantidade ingerida exceder 400 mg/Kg na última hora. **Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.**

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0553.0318

Farm. Resp.: Ana Paula Antunes Azevedo
CRF-RJ nº 6572



Fabricado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rio de Janeiro - RJ
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Registrado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735 – São Paulo - SP
CNPJ: 56.998.701/0001-16

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

BU 08

ABBOTT CENTER
Central de Relacionamento com o Cliente
0800 703 1050
www.abbottbrasil.com.br

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 16/04/2015.



Histórico de alterações dos textos de bula - Dalsy (ibuprofeno)

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/04/2013	0327400/13-4	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	1ª submissão no Bulário Eletrônico	VP e VPS	- 400 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 - 20 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 100 ML + SER DOS
10/07/2013	0556767/13-0	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	1ª submissão no Bulário Eletrônico para adequação ao texto de bula do medicamento de referência	VP e VPS	- 600 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10
19/07/2013	0585903/13-4	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	1ª submissão no Bulário Eletrônico para adequação ao texto de bula do medicamento de referência. Esta submissão teve que ser feita em substituição a petição acima, devido não ter sido enviado as bulas das apresentações 400 mg comprimidos e 20 mg/mL suspensão, mesmo que não fossem alteradas.	VP e VPS	- 600 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10



Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/05/2014	0406837/14-8	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	<ul style="list-style-type: none"> • COMPOSIÇÃO: atualização DCB • 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • 4. CONTRAINDICAÇÕES • 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • 9. REAÇÕES ADVERSAS • 10. SUPERDOSE 	VPS	- 400 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 - 20 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 100 ML + SER DOS
22/05/2014	0406837/14-8	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	<ul style="list-style-type: none"> • COMPOSIÇÃO: atualização DCB • 3. QUANDO NÃO DEVO UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO? • 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTO? 	VP	- 400 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 - 20 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 100 ML + SER DOS
23/07/2014	0591097/14-8	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	1ª submissão no Bulário Eletrônico para adequação ao texto de bula do medicamento de referência	VPS e VP	- 200 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 12



Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/07/2014	0601669/14-3	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	1ª submissão no Bulário Eletrônico para adequação ao texto de bula do medicamento de referência. Esta submissão teve que ser feita em substituição a petição acima, para correção de erros ortográficos.	VPS e VP	- 200 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 12
24/09/2014	0798325/14-5	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	• 4. CONTRAINDICAÇÕES	VP	- 600 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10
24/09/2014	0798325/14-5	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	• 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	- 600 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10
24/09/2014	0798325/14-5	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	- Restrição de uso do medicamento conforme medicamento de referência	VP e VPS	- 200 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 12
16/04/2015	-	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	- APRESENTAÇÃO	VP e VPS	- 20 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 100 ML + SER DOS



DALSY[®]
ibuprofeno

ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA.
Comprimidos Revestidos
400 mg

**BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE****I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****Nº P278****DALSY[®]**
ibuprofeno**APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos de 400 mg: embalagem com 10 comprimidos.

VIA ORAL**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido contém:

ibuprofeno 400 mg

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmellose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, lactose monoidratada, laurilsulfato de sódio, opaspray branco e talco.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

DALSY[®] (ibuprofeno) é destinado à redução da febre e à melhora temporária de dores leves a 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), cólica menstrual (dismenorreia primária) e dores associadas a gripes e resfriados.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Adultos****Dismenorreia**

O ibuprofeno acarreta uma redução significativa da dismenorreia (Mielson I et al, 1984). Um estudo duplo cego randomizado comparou a eficácia de diclofenaco dispersível 46,5 mg e ibuprofeno 400 mg no máximo 4 vezes ao dia por 3 dias no tratamento da dismenorreia. Ambas as medicações apresentam eficácia e tolerabilidade semelhantes (Marchini, 1995). Além disso, o ibuprofeno se mostrou mais eficaz que indometacina, aspirina e propoxifeno no tratamento da dismenorreia (Dawood et al, 2006).

Dor de dente

Na dor de dente, o ibuprofeno quando comparado ao paracetamol, proporciona maior eficácia analgésica e maior satisfação dos pacientes (Daniels S et al, 2009).

**Dor lombar**

Um estudo randomizado duplo cego comparado com placebo avaliou a eficácia de diclofenaco potássico 12,5 mg em doses flexíveis e 200 mg de ibuprofeno no tratamento da dor lombar. O estudo evidenciou que doses flexíveis de diclofenaco são efetivas e pelo menos comparáveis ao ibuprofeno no tratamento de dor lombar aguda (Dreiser et al, 2003).

Cefaleia

Estudo de revisão de estudos randomizados duplo-cegos controlados com placebo avaliou a eficácia de doses baixas de ibuprofeno (200 mg ou 400 mg) para o tratamento da enxaqueca aguda. Os autores concluíram que o ibuprofeno 200 e 400 mg são eficazes na redução da intensidade da cefaleia. A fotofobia e fonofobia melhoraram com a dose de 400 mg (Suthisisang et al, 2007).

Sintomas de gripes e resfriados

Outro artigo de revisão avaliou a eficácia e segurança de analgésicos (aspirina, paracetamol e ibuprofeno) no tratamento de resfriado e gripe em doses “over the counter”. O trabalho concluiu que os analgésicos em doses “over the counter” são seguros e efetivos no tratamento de resfriados e gripes (Eccles, 2006).

Crianças e adolescentes

O ibuprofeno é uma opção de primeira escolha no tratamento de crise de enxaqueca em crianças e adolescentes. É a medicação mais estudada no tratamento da crise de migrânea em crianças e adolescentes. Dois estudos randomizados evidenciaram que o ibuprofeno (7,5 a 10 mg/kg) na migrânea é efetivo e seguro (Lewis et al, 2004). O primeiro estudo (n=88) comparou o ibuprofeno (10 mg/kg) ao paracetamol (15 mg/kg) e ao placebo. Ao final dos “endpoints” da 1ª e 2ª horas, ambos ibuprofeno (10 mg/kg) e paracetamol (15 mg/kg) foram significativamente mais efetivos que o placebo na melhora da dor definida pela redução de ≥ 2 pontos na escala 5 pontos ($p < 0.05$). A avaliação de pacientes com intenção de tratar na 2ª hora, o ibuprofeno acarretou melhora dos sintomas em 56% dos pacientes comparados a 53% do grupo paracetamol e 36% do grupo placebo. A resolução completa da cefaleia ocorreu em 60% das crianças tratadas com ibuprofeno, 39% no grupo paracetamol versus 28% no grupo placebo. A redução da cefaleia em pelo menos 2 pontos após 2 horas foi 2 vezes maior no grupo paracetamol e 3 vezes maior no grupo ibuprofeno comparado ao placebo (Hamalainen et al, 1997). No segundo estudo, o ibuprofeno (7,5 mg/kg) indicado em 84 crianças de 6 a 12 anos evidenciou uma redução na gravidade da cefaleia em 76% no grupo de droga ativa comparado a 53% no grupo placebo (Lewis et al, 2002).

Referências Bibliográficas:

Dawood MY. Ibuprofen and dysmenorrhea. Am J Med. 1984 Jul 13;77(1A):87-94.

Daniels S, Reader S, Berry P, Goulder M. Onset of analgesia with sodium ibuprofen, ibuprofen acid incorporating poloxamer and acetaminophen-a single-dose, double-blind, placebo-controlled study in patients with post-operative dental pain. Eur J Clin Pharmacol. 2009 Feb 28.

Dreiser RL, Marty M, Ionescu E, Gold M, Liu JH. Relief of acute low back pain with diclofenac-K 12.5 mg tablets: a flexible dose, ibuprofen 200 mg and placebo-controlled clinical trial. Int J Clin Pharmacol Ther. 2003 Sep;41(9):375-85.

Eccles R. Efficacy and safety of over the counter analgesics in the treatment of common cold and flu. J Clin Pharm Ther. 2006 Aug; 31(4): 309-19.

Hamalainen ML, Hoppu K, Valkeila E, et al. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. Neurology 1997;48: 102–107.



Lewis DW, Kellstein D, Burke B, et al. Children's ibuprofen suspension for the acute treatment of pediatric migraine headache. *Headache* 2002; 42:780–786.

Marchini M, Tozzi L, Bakshi R, Pistai R, Fedele L. Comparative efficacy of diclofenac dispersible 50 mg and ibuprofen 400 mg in patients with primary dysmenorrhea. A randomized, double-blind, within-patient, placebo-controlled study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1995 Sep;33(9):491-7.

Milsom I, Andersch B. Effect of ibuprofen, naproxen sodium and paracetamol on intrauterine pressure and menstrual pain in dysmenorrhoea. *Br J Obstet Gynaecol*. 1984 Nov;91(11):1129-35.

Lewis D, Ashwal S, Hershey A, Hirtz D, Yonker, Silberstein S. Practice Parameter: Pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents. Report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society *Neurology* 2004;63:2215–2224

Suthisisang C, Poolsup N, Kittikulsuth W, Pudchakan P, Wiwatpanich P. Efficacy of low-dose ibuprofen in acute migraine treatment: systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2007 Nov;41(11):1782-91. Epub 2007 Sep 18.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Ibuprofeno é uma droga anti-inflamatória não esteroideal (AINE) derivada do ácido propiônico com propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas. Além disso, ibuprofeno inibe a agregação plaquetária reversivelmente.

A eficácia terapêutica do ibuprofeno resulta da inibição da enzima ciclo-oxigenase, levando a uma redução marcante na síntese de prostaglandinas. Essas propriedades promovem o alívio sintomático da inflamação, dor e febre.

Dados experimentais sugerem que o ibuprofeno pode inibir o efeito antiagregante plaquetário do ácido acetilsalicílico em baixas dosagens quando administrados concomitantemente. Em um estudo, quando foi administrada dose única de 400 mg até 8 horas antes ou até 30 minutos depois de dose de liberação imediata de ácido acetilsalicílico (81 mg), ocorreu uma diminuição do efeito do ácido acetilsalicílico na formação do tromboxano ou agregação plaquetária.

No entanto, considerando as limitações dos dados e a incerteza quanto à extrapolação destes dados para situação clínica, não é possível chegar a conclusões para o uso regular de ibuprofeno e nenhum efeito clínico relevante é considerado provável para seu uso ocasional. O início de ação ocorre cerca de 30 minutos após sua administração oral e permanece por 4 a 6 horas.

Propriedades Farmacocinéticas

O ibuprofeno consiste em uma mistura racêmica de enantiômeros +S e –R.

Absorção:

O ibuprofeno é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal com biodisponibilidade de 80-90%. O pico da concentração plasmática é alcançado em 1-2 horas após administração de formulações de liberação imediata.

Estudos incluindo uma refeição padrão mostraram que a alimentação não afeta significativamente a biodisponibilidade total.

Distribuição:

O ibuprofeno é extensivamente ligado a proteínas plasmáticas (99%). O ibuprofeno tem um pequeno volume de distribuição sendo cerca de 0,12-0,2 L/kg em adultos.

**Biotransformação:**

O ibuprofeno é rapidamente metabolizado no fígado através do citocromo P450, preferencialmente CYP2C9, para dois metabolitos primários inativos, 2-hidroxi-ibuprofeno 3-carboxi-ibuprofeno. Após a ingestão oral da droga, um pouco menos do que 90% de uma dose oral de ibuprofeno pode ser contabilizada na urina como metabolitos oxidativos e seus conjugados glicurônicos. Muito pouco ibuprofeno é excretado inalterado na urina.

Eliminação

A excreção pelos rins é rápida e completa. A meia-vida de eliminação, para formulações de liberação imediata, é de aproximadamente 2 horas. A excreção de ibuprofeno é virtualmente completa após 24 horas após a última dose. Em estudos limitados, ibuprofeno aparece no leite materno em concentrações muito baixas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

DALSY® (ibuprofeno) é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao ibuprofeno ou aos demais componentes do produto, listados no item COMPOSIÇÃO.

DALSY® (ibuprofeno) não deve ser administrado a pacientes que já apresentaram reações de hipersensibilidade (por exemplo: asma, rinite, angioedema ou urticária) após a administração de aspirina (ácido acetilsalicílico) ou de outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).

DALSY® (ibuprofeno) é contraindicado em pacientes com insuficiência cardíaca grave, pacientes com insuficiência hepática grave e pacientes com insuficiência renal grave (filtração glomerular abaixo de 30 mL/min).

DALSY® (ibuprofeno) não deve ser utilizado em pacientes em condições envolvendo tendência aumentada à hemorragia ou hemorragia ativa.

DALSY® (ibuprofeno) é contraindicado em pacientes com histórico de hemorragia ou perfuração gastrointestinal relacionadas à terapia prévia com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).

DALSY® (ibuprofeno) não deve ser administrado a pacientes com úlcera péptica ativa ou com histórico de recorrência ou hemorragia gastrointestinal (definidas como dois ou mais episódios distintos e comprovados de ulceração ou hemorragia).

DALSY® (ibuprofeno) é contraindicado durante o terceiro trimestre de gravidez e não deve ser usado no primeiro e segundo trimestre de gravidez, a menos que claramente necessário.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**Precauções gerais**

Efeitos indesejáveis podem ser minimizados através da administração da menor dose eficaz durante o menor tempo necessário para o controle dos sintomas.

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

A administração concomitante de ibuprofeno e outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), incluindo os inibidores seletivos da ciclo-oxigenase – 2 (COX-2) deve ser evitada devido ao aumento do risco de ulceração ou sangramento.

Ibuprofeno pode inibir temporariamente a função das plaquetas no sangue (agregação de trombócitos). Em uso prolongado de quaisquer analgésicos, pode ocorrer dor de cabeça que não deve ser tratada com doses aumentadas do medicamento.



Através do consumo concomitante com álcool, os efeitos indesejáveis relacionados com a substância ativa, particularmente aqueles relacionados ao trato gastrointestinal ou ao sistema nervoso central, podem ser aumentados com a utilização de AINEs.

Efeitos cardiovasculares

DALSY® (ibuprofeno) deve ser administrado com cautela a pacientes com histórico de insuficiência cardíaca ou hipertensão arterial, pois foi relatado edema associado à administração de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).

Dados epidemiológicos e de estudos clínicos 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 por exemplo 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 apenas 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).

Hemorragia, ulceração e perfuração gastrointestinal

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

O risco de hemorragia, ulceração ou perfuração gastrointestinal é maior com o aumento das doses de AINEs em pacientes com histórico de úlcera, particularmente se complicada com hemorragia ou perfuração, e em idosos. Esses pacientes devem iniciar o tratamento na menor dose disponível. Terapia combinada com agentes protetores (ex. misoprostol ou inibidores da bomba de prótons) deve ser considerada para estes pacientes, assim como para pacientes que requeiram o tratamento concomitante com baixa dose de ácido acetilsalicílico ou outros fármacos que aumentem o risco gastrointestinal.

Pacientes com histórico de toxicidade gastrointestinal, particularmente pacientes idosos, devem comunicar ao seu médico qualquer sintoma abdominal não usual (especialmente hemorragia gastrointestinal) particularmente nos estágios iniciais do tratamento.

Recomenda-se cautela nos casos de pacientes que estão recebendo concomitantemente medicamentos que podem aumentar o risco de ulceração ou sangramento, tais como corticosteroides orais, anticoagulantes como a varfarina, inibidores seletivos de recaptção de serotonina ou medicamentos antiplaquetários como o ácido acetilsalicílico (ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). Se ocorrer hemorragia ou ulceração gastrointestinal em pacientes recebendo ibuprofeno, o tratamento deve ser descontinuado.

AINEs deverão ser administrados com cuidado a pacientes com história de úlcera péptica e outras doenças gastrointestinais, por exemplo, colite ulcerativa e doença de Crohn, pois estas condições podem ser exacerbadas.

Efeitos renais

Recomenda-se cautela ao iniciar o tratamento com DALSY® (ibuprofeno) em pacientes com desidratação significativa, especialmente em crianças, adolescentes e idosos, pois há um risco de insuficiência renal.

Em termos gerais, a ingestão habitual de analgésicos, especialmente em combinação de várias substâncias ativas para alívio da dor, pode levar a danos renais permanentes com o risco de insuficiência renal (nefropatia analgésica). Este risco pode ser aumentado sob tensão física associada com a perda de sal e desidratação. Por isso, deve ser evitada.

É necessária precaução em pacientes com hipertensão e/ou insuficiência cardíaca, pois a função renal pode deteriorar.

**Alterações respiratórias**

Recomenda-se cuidado ao administrar DALSY® (ibuprofeno) a pacientes que sofrem de, ou tem histórico prévio de asma brônquica, pois foi relatado que ibuprofeno pode provocar broncoespasmo em tais pacientes.

Efeitos dermatológicos

Reações cutâneas graves, algumas delas fatais, como a dermatite esfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson e necrose epidérmica tóxica, foram muito raramente relatadas 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 ocorre no primeiro mês de tratamento. O tratamento com ibuprofeno deve ser descontinuado nos primeiros sinais de rachaduras na pele, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade. Excepcionalmente, varicela pode estar na origem das complicações infecciosas de tecidos moles e cutâneas graves. Até o momento, a contribuição dos AINEs no agravamento destas infecções não pode ser descartada. Assim, é aconselhável evitar o uso de ibuprofeno em caso de varicela.

LES e doença mista do tecido conjuntivo

É necessária precaução em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e doença mista do tecido conjuntivo. Pode haver um risco aumentado de meningite asséptica.

Reações alérgicas

Reações de hipersensibilidade agudas graves (por exemplo, choque anafilático) são observadas muito raramente. Nos primeiros sinais de reação de hipersensibilidade após tomar/administrar ibuprofeno a terapia deve ser interrompida. De acordo com os sintomas, medidas medicamentosa necessárias devem ser iniciadas por especialistas.

É necessária precaução em pacientes que tenham tido hipersensibilidade ou reações alérgicas a outras substâncias, pois eles podem ter um risco aumentado de ocorrência de reações de hipersensibilidade com ibuprofeno.

É necessária precaução em pacientes que sofrem de rinite alérgica, pólipos nasais ou distúrbios respiratórios obstrutivos crônicos, pois existe um risco aumentado da ocorrência de reações alérgicas nestes. Estas podem estar presentes na forma de ataque asmático (a chamada asma analgésica), edema de Quincke ou urticária.

Informações relacionadas aos excipientes:

Dalsy (ibuprofeno) 400 mg comprimidos revestidos contém lactose monoidratada. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância a galactose, deficiência de Lapp lactose ou má absorção de glicose-galactose não devem tomar esse medicamento.

Cuidados e advertências para populações especiais:**Uso em idosos**

Em pacientes idosos, há um aumento da frequência de reações adversas aos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), especialmente hemorragia e perfuração gastrointestinais, que podem ser fatais. Se o paciente idoso não tiver insuficiência renal, existem apenas pequenas diferenças clinicamente insignificantes no perfil farmacocinético e na excreção urinária entre jovens e idosos.

Uso pediátrico

O uso de DALSY® (ibuprofeno) comprimidos revestidos 400 mg é recomendado apenas para crianças maiores de 12 anos de idade.

Insuficiência renal

Para pacientes com insuficiência renal leve, aumento do nível plasmático de (S)-ibuprofeno, maiores valores de AUC para (S)-ibuprofeno e aumento das razões enantioméricas de AUC (S/R), foram relatados quando comparado com controles saudáveis. No estágio final da doença renal em pacientes



em diálise a fração principal livre de ibuprofeno foi cerca de 3% comparado com 1% em voluntários saudáveis. Insuficiência grave da função renal pode resultar no acúmulo dos metabólitos de ibuprofeno. O significado deste efeito é desconhecido. Os metabólitos podem ser removidos por hemodiálise.

Insuficiência hepática

Doença hepática alcoólica com insuficiência hepática leve a moderada não resultou em alterações significativas nos parâmetros farmacocinéticos. Em pacientes cirróticos com insuficiência hepática moderada (escore de Child-Pugh 6-10) tratados com o ibuprofeno racêmico, foi observado um prolongamento de 2 vezes da meia-vida e a relação AUC enantiomérica (S / R) foi significativamente menor em comparação com controles saudáveis, sugerindo uma deficiência de inversão metabólica do (R)-ibuprofeno para o ativo (S) – enantiômero.

Uso na gravidez

A inibição da síntese de prostaglandinas pode afetar negativamente a gravidez e/ou desenvolvimento do embrião. Dados de estudos epidemiológicos sugerem um risco aumentado de aborto, má formação cardíaca e gastrosquise após o uso de inibidores da síntese de prostaglandinas no início da gravidez. Acredita-se que este risco aumenta com a dose e a duração do tratamento. Em animais, a administração de inibidores da síntese de prostaglandinas resultou em aumento das perdas pré e pós-implantação e letalidade embrio/fetal. Adicionalmente, tem sido relatado aumento na incidência de má formações variadas, incluindo cardiovasculares, em animais que utilizaram inibidores da síntese de prostaglandinas durante o período organogenético.

Durante o primeiro e segundo trimestre de gravidez, ibuprofeno não deve ser utilizado a menos que claramente necessário. Se ibuprofeno for utilizado por mulheres que estão tentando engravidar ou durante o primeiro ou segundo trimestre de gravidez, a menor dose e em menor tempo possível devem ser mantidos.

Durante o terceiro trimestre de gravidez, todos os inibidores da síntese de prostaglandinas podem expor o feto aos seguintes casos:

- toxicidade cardiopulmonar (com fechamento prematuro do canal arterial e hipertensão pulmonar).
- disfunção renal, que pode progredir para uma insuficiência renal com oligodrâmnios.

Ao final da gravidez, os inibidores da síntese de prostaglandinas podem expor a mãe e o neonato aos seguintes casos:

- possibilidade de prolongamento do tempo de sangramento.
- inibição das contrações uterinas que pode resultar em um atraso no parto ou prolongamento do trabalho de parto.

Consequentemente, ibuprofeno é contraindicado durante o terceiro trimestre de gravidez.

Parto e Trabalho de parto

A administração de DALSY® (ibuprofeno) não é recomendada durante o parto ou trabalho de parto, pois o início do parto pode ser atrasado, sua duração prolongada e há aumento na tendência de sangramento da mãe e do bebê.

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

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

Uso na lactação

Nos limitados estudos disponíveis até o momento, ibuprofeno aparece no leite materno em baixas concentrações. DALSY® (ibuprofeno) não é recomendado para mulheres que estejam amamentando.

**Fertilidade Feminina**

Existem evidências de que as drogas que inibem a síntese da ciclo-oxigenase / prostaglandina podem causar prejuízo da fertilidade feminina por um efeito na ovulação. Este efeito é reversível com a interrupção do tratamento.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Após o tratamento com ibuprofeno, o tempo de resposta dos pacientes pode ser afetado. Isto deve ser considerado quando é necessária uma maior vigilância, por exemplo, ao dirigir um carro ou operar máquinas. Essa situação aplica-se, principalmente quando o uso do medicamento for combinado com o álcool.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Diuréticos, inibidores da ECA, betabloqueadores e antagonistas da angiotensina II

AINEs podem reduzir o efeito destas drogas. Diuréticos podem aumentar o risco de nefrotoxicidade dos AINEs.

Em alguns pacientes com função renal comprometida (por exemplo, pacientes desidratados ou pacientes idosos com função renal comprometida), a coadministração de um inibidor da ECA, betabloqueador ou antagonista de angiotensina-II e agentes que inibem a ciclo-oxigenase pode resultar em deterioração adicional da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, que é geralmente reversível. Portanto, a associação deve ser administrada com precaução, especialmente nos idosos. Os pacientes devem ser adequadamente hidratados e deve ser realizado o monitoramento da função renal após o início da terapia concomitante, e depois o monitoramento deve ser periódico.

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 (exemplo: níveis de digoxina).

Lítio

O uso concomitante de ibuprofeno com preparações de lítio pode aumentar os níveis séricos destes produtos medicinais.

Metotrexato

AINEs podem inibir a secreção tubular de metotrexato e reduzir sua eliminação.

Ciclosporina

Pode ocorrer aumento do risco de nefrotoxicidade quando houver administração concomitante com AINEs.

Mifepristona

A diminuição da eficácia do medicamento pode teoricamente ocorrer devido às propriedades antiprostaglandinas dos AINEs, incluindo o ácido acetilsalicílico. Evidências limitadas sugerem que a coadministração de AINEs no dia da administração de prostaglandina não influencia negativamente os efeitos da mifepristona ou da prostaglandina no amadurecimento cervical ou contratilidade uterina e não reduz a eficácia clínica da interrupção medicinal da gravidez.

**Corticosteroides**

O ibuprofeno deve ser usado com precaução em combinação com corticosteroides, pois estes podem aumentar o risco de reações adversas, especialmente do trato gastrointestinal (ulceração ou sangramento gastrointestinal).

Anticoagulantes

AINEs podem aumentar os efeitos de anticoagulantes, como por exemplo, da varfarina.

Ácido acetilsalicílico

Assim como outros produtos contendo AINEs, a administração concomitante de ibuprofeno e ácido acetilsalicílico/aspirina geralmente não é recomendada devido à possibilidade de aumento dos efeitos adversos.

Dados experimentais sugerem que o ibuprofeno pode inibir o efeito antiagregante plaquetário do ácido acetilsalicílico em baixas dosagens quando administrados concomitantemente.

No entanto, considerando as limitações dos dados e a incerteza quanto à extrapolação destes dados para situação clínica, não é possível chegar a conclusões para o uso regular de ibuprofeno e nenhum efeito clínico relevante é considerado provável para seu uso ocasional.

Sulfonilureias

Os AINEs podem potencializar os efeitos das sulfonilureias. Houve raros relatos de hipoglicemia em pacientes que utilizam sulfonilureia e que receberam ibuprofeno.

Zidovudina

Há um aumento no risco de toxicidade hematológica quando AINEs e zidovudina são administrados concomitantemente. Há evidências de um aumento no risco de hemartroses e hematomas em pacientes hemofílicos HIV+ recebendo tratamento concomitante de zidovudina e ibuprofeno.

Outros AINEs, incluindo salicilatos e inibidores seletivos de Cox-2

A administração concomitante de vários AINEs pode aumentar o risco de úlceras e sangramento gastrointestinais devido a um efeito sinérgico. O uso concomitante de ibuprofeno com outros AINEs deve, portanto, ser evitado.

Aminoglicosídeos

AINEs podem diminuir a excreção de aminoglicosídeos.

Colestiramina

A administração concomitante de ibuprofeno e colestiramina pode reduzir a absorção de ibuprofeno no trato gastrointestinal. No entanto, a sua significância clínica é desconhecida.

Tacrolimus

O risco de nefrotoxicidade é aumentado quando AINEs e tacrolimus são administrados concomitantemente.

Agentes antiplaquetários e inibidores seletivos de recaptação de serotonina (SSRIs)

Risco aumentado de sangramento gastrointestinal.

Extratos herbáceos

Ginkgo biloba pode potencializar o risco de hemorragia quando administrado concomitantemente com AINEs.

Antibióticos do grupo quinolona

Dados em animais indicam que AINEs podem aumentar o risco de convulsão quando associados aos antibióticos do grupo quinolona. Pacientes ingerindo AINEs e quinolona podem ter um maior risco de desenvolver convulsões.

**Inibidores da CYP2C9**

A administração de ibuprofeno com inibidores da CYP2C9 pode aumentar a exposição de ibuprofeno (um substrato de CYP2C9). Em um estudo com voriconazol e fluconazol (inibidores da CYP2C9), foi demonstrado um aumento da exposição de S (+)-ibuprofeno de aproximadamente 80 a 100%. Reduções da dose de ibuprofeno podem ser consideradas quando um potente inibidor da CYP2C9 é administrado concomitantemente, particularmente quando são administradas altas doses de ibuprofeno com voriconazol ou fluconazol.

Este medicamento não deve ser utilizado concomitantemente com bebidas alcoólicas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

DALSY® (ibuprofeno) comprimidos deve ser armazenado em temperatura ambiente (15-30°C) e protegido da umidade.

Prazo de validade:

Se armazenado nas condições recomendadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses, a partir de sua 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.

Características físicas e organolépticas

DALSY® (ibuprofeno) comprimidos apresenta-se como um comprimido oblongo branco de face biconvexa contendo um sulco em uma delas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O medicamento deve ser administrado por via oral. As doses devem ser individualizadas, conforme as necessidades do paciente. Os comprimidos são revestidos por uma fina camada que facilita a deglutição. Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros com um pouco de água, sem serem mastigados, quebrados, achatados ou chupados para evitar um desconforto oral e irritação da garganta.

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

Uso adulto

A dose usual é de 1 comprimido (400 mg) a cada 6 a 8 horas. Alguns pacientes podem ser mantidos com 600 a 1.200 mg/dia. Em casos graves e agudos, pode ser vantajoso aumentar a dose até a fase aguda é terminar. A dose diária não deve exceder 6 comprimidos (2400 mg/dia) em doses divididas (400 mg a cada 4 horas), embora, se necessário, doses mais elevadas, até o máximo de 8 comprimidos (3200 mg/dia), podem ser empregadas com monitoramento do paciente.

Uso pediátrico

O uso de DALSY® (ibuprofeno) comprimidos revestidos 400 mg é recomendado apenas para crianças maiores de 12 anos de idade. Neste caso, deve-se seguir o esquema posológico indicado para adultos.

Uso em 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.



9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos mais comumente observados são de natureza gastrointestinal. Úlcera péptica, perfuração ou hemorragia gastrointestinal, às vezes fatal, particularmente em idosos, podem ocorrer. Náusea, vômito, diarreia, flatulência, constipação, dispepsia, dor abdominal, melena, hematêmese, estomatite ulcerativa, exacerbação da colite e doença de Crohn têm sido relatados após a administração. Menos frequentemente, gastrite tem sido observada.

Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade foram relatadas após o tratamento com AINEs. Estes podem consistir de reações alérgicas não-específicas e anafilaxia; reatividade do trato respiratório compreendendo asma, agravamento da asma, broncoespasmo ou dispnéia, ou doenças de pele variadas, incluindo erupções cutâneas de vários tipos, prurido, urticária, púrpura, angioedema e, muito raramente, eritema multiforme e dermatose bolhosa (incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica).

Infecções e infestações

A exacerbação de inflamações relacionadas à infecção (por exemplo, desenvolvimento de fascíte necrotizante) coincidindo com o uso de AINEs foi descrita. Se sinais de uma infecção ocorrerem ou se piorarem durante o uso de ibuprofeno o paciente deve procurar um médico rapidamente.

Desordens dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Em casos excepcionais, as infecções cutâneas graves e complicações nos tecidos moles podem ocorrer durante a infecção de varicela.

Desordens cardíacas e vasculares

Estudos clínicos e dados epidemiológicos sugerem que o uso de ibuprofeno (particularmente em altas doses de 2400 mg diariamente) e no tratamento de longo prazo pode estar associado com um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral).

As reações adversas reportadas para o ibuprofeno estão agrupadas por sistema e frequência: Reação muito comum ($\geq 1/10$), Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Reação incomum ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Reação rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), Reação muito rara ($< 1/10000$) e de frequência desconhecida (que não pode ser estimada pelos dados disponíveis).

As frequências indicadas, que se estendem para além dos relatos muito raros, se referem ao uso de curto prazo de doses diárias de formas de dosagem oral com no máximo 1200 mg de ibuprofeno.

Reações comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Alterações do sistema nervoso: tontura.

Alterações gastrointestinais: dispepsia, diarreia, náusea, vômito, dor abdominal, flatulência, constipação, melena, hematêmese, hemorragia gastrointestinal.

Alterações gerais e relacionadas ao local de administração: fadiga.

Reações incomuns ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Infecções e infestações: rinite.

Alterações no sistema imune: hipersensibilidade.

Alterações psiquiátricas: insônia, ansiedade.

Alterações no sistema nervoso: dor de cabeça, parestesia, sonolência.

Alterações visuais: enfraquecimento da visão.



Alterações no ouvido e labirinto: enfraquecimento da audição.

Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino: asma, broncoespasmo, dispneia.

Alterações gastrointestinais: gastrite, úlcera duodenal, úlcera gástrica, estomatite ulcerativa, perfuração gastrointestinal.

Alterações hepatobiliares: hepatite, icterícia, função hepática anormal.

Alterações na pele e tecido subcutâneo: erupção cutânea, urticária, prurido, púrpura, angioedema, reação de fotossensibilidade.

Reações raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)

Alterações psiquiátricas: depressão, estado confusional.

Alterações do sistema nervoso: neurite óptica.

Alterações visuais: neuropatia óptica tóxica.

Alterações no ouvido e labirinto: zumbido e vertigem.

Alterações hepatobiliares: lesão hepática.

Alterações gerais e relacionadas ao local de administração: edema.

Reações muito raras ($< 1/10000$)

Infecções e infestações: meningite asséptica.

Alterações hematológicas e do sistema linfático: leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, agranulocitose, anemia aplásica e anemia hemolítica. Os primeiros sinais são: febre, dor de garganta, úlceras superficiais na boca, sintomas gripais, exaustão grave, sangramento e hematomas sem explicação.

Alterações do sistema imune: reações de hipersensibilidade severas. Os sintomas podem ser: inchaço facial, da língua e da laringe, dispneia, taquicardia, hipotensão (anafilaxia, angioedema ou choque grave).

Alterações gastrointestinais: pancreatite.

Alterações renais e urinárias: insuficiência hepática.

Alterações na pele e tecido subcutâneo: dermatose bolhosa, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica e eritema multiforme.

Alterações renais e urinárias: nefrite tubulointersticial, síndrome nefrótica e insuficiência renal. Insuficiência renal aguda, necrose papilar (especialmente em uso por longo período de tempo) associado com ureia sérica aumentada.

Alterações cardíacas: insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio.

Alterações vasculares: hipertensão.

Reações adversas de frequência desconhecida

Alterações gastrointestinais: colite, Doença de Crohn.

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

Toxicidade

Sinais e sintomas de toxicidade geralmente não foram observados em doses menores que 100 mg/Kg em crianças ou adultos. No entanto, em alguns casos pode ser necessário tratamento de suporte. A manifestação de sinais e sintomas de toxicidade foi observada em crianças após a ingestão de 400 mg/Kg ou mais. Em adultos a dose efeito de resposta é menos clara. A meia vida em superdosagem é 1,5-3 horas.

**Sintomas**

A maioria dos pacientes que ingeriram quantidades significantes de ibuprofeno manifestaram os sintomas de superdose entre 4 a 6 horas.

Os sintomas mais frequentemente reportados de superdose incluem náusea, vômito, dor abdominal, letargia e sonolência. Os efeitos no Sistema Nervoso Central incluem dor de cabeça, zumbido, tontura, convulsão e perda da consciência. Nistagmo, acidose metabólica, hipotermia, efeitos renais, sangramento gastrointestinal, coma, apneia e depressão do SNC e sistema respiratório também foram raramente reportados.

Toxicidade cardiovascular, incluindo hipotensão, bradicardia e taquicardia foram reportadas. Nos casos de superdose significativa, é possível apresentar insuficiência renal e danos no fígado. Doses excessivas são geralmente bem toleradas quando nenhuma outra medicação foi administrada.

Tratamento

Não há antídoto específico para a superdose de ibuprofeno. Esvaziamento gástrico seguido de medidas de suporte são recomendados se a quantidade ingerida exceder 400 mg/Kg na última hora.

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

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0553.0318

Farm. Resp.: Ana Paula Antunes Azevedo
CRF-RJ nº 6572

Fabricado por: **Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.**
Rio de Janeiro - RJ
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Registrado por: **Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.**
Rua Michigan, 735 – São Paulo - SP
CNPJ: 56.998.701/0001-16

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

BU 06

Abbott Center
Central de Relacionamento com o Cliente
0800 703 1050
www.abbottbrasil.com.br



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 22/05/2014.



Histórico de alterações dos textos de bula - Dalsy (ibuprofeno)

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/04/2013	0327400/13-4	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	1ª submissão no Bulário Eletrônico	VP e VPS	- 400 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 - 20 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 100 ML + SER DOS
10/07/2013	0556767/13-0	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	1ª submissão no Bulário Eletrônico para adequação ao texto de bula do medicamento de referência	VP e VPS	- 600 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10
19/07/2013	0585903/13-4	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	1ª submissão no Bulário Eletrônico para adequação ao texto de bula do medicamento de referência. Esta submissão teve que ser feita em substituição a petição acima, devido não ter sido enviado as bulas das apresentações 400 mg comprimidos e 20 mg/mL suspensão, mesmo que não fossem alteradas.	VP e VPS	- 600 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10



Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/05/2014	0406837/14-8	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	<ul style="list-style-type: none"> • COMPOSIÇÃO: atualização DCB • 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • 4. CONTRAINDICAÇÕES • 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • 9. REAÇÕES ADVERSAS • 10. SUPERDOSE 	VPS	- 400 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 - 20 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 100 ML + SER DOS
22/05/2014	0406837/14-8	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	<ul style="list-style-type: none"> • COMPOSIÇÃO: atualização DCB • 3. QUANDO NÃO DEVO UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO? • 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTO? 	VP	- 400 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 - 20 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 100 ML + SER DOS
23/07/2014	0591097/14-8	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	1ª submissão no Bulário Eletrônico para adequação ao texto de bula do medicamento de referência	VPS e VP	- 200 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 12



Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/07/2014	0601669/14-3	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	1ª submissão no Bulário Eletrônico para adequação ao texto de bula do medicamento de referência. Esta submissão teve que ser feita em substituição a petição acima, para correção de erros ortográficos.	VPS e VP	- 200 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 12
24/09/2014	0798325/14-5	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	• 4. CONTRAINDICAÇÕES	VP	- 600 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10
24/09/2014	0798325/14-5	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	• 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	- 600 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10
24/09/2014	0798325/14-5	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	- Restrição de uso do medicamento conforme medicamento de referência	VP e VPS	- 200 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 12
16/04/2015	-	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	- APRESENTAÇÃO	VP e VPS	- 20 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 100 ML + SER DOS



DALSY[®]
ibuprofeno

ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA.
Comprimidos Revestidos
600 mg



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 demonstrou 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 distócia e atraso no parto ocorreram em ratas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Dalsy® é contraindicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade ao ibuprofeno, a qualquer componente da fórmula ou a outros anti-inflamatórios não esteroide. 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 peri operatória 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 Dalsy® com AINEs sistêmicos não aspirina, incluindo inibidores da COX- 2. O uso concomitante de dois AINEs sistêmicos podem aumentar a frequência de úlceras gastrointestinais 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 DALSY®, 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 DALSY®. Portanto, DALSY® 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 preexistente ou hipertensão devem ser cuidadosamente monitorados.

Efeitos gastrointestinais

Os AINEs, incluindo DALSY®, podem causar eventos gastrointestinais sérios incluindo inflamação, sangramento, ulceração e perfuração do estômago, intestino delgado ou grosso, que



podem ser fatais. Quando sangramento ou ulceração gastrointestinal ocorre em pacientes recebendo DALSY[®], o tratamento deve ser descontinuado. A maioria dos pacientes sob risco de desenvolver esses tipos de complicações gastrointestinais com AINEs são os idosos, pacientes com doença cardiovascular, pacientes usando ácido acetilsalicílico concomitante, corticosteroides inibidores seletivos de recaptção de serotonina ou pacientes com história prévia de, ou com doença gastrointestinal ativa, tais como ulceração, sangramento gastrointestinal ou condições inflamatórias. Portanto, DALSY[®] deve ser administrado com cautela nesses pacientes.

Efeitos hepáticos

Da mesma forma que com outros anti-inflamatórios não esteroidais, 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 DALSY[®]. Foram relatadas reações hepáticas graves, inclusive icterícia e casos de hepatite fatal, com o uso de DALSY[®] ou outros anti-inflamatórios não esteroidais. 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 DALSY[®] 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 DALSY[®], 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 DALSY[®]. 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. DALSY[®] 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 DALSY[®], 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 DALSY[®] 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, dabigatрана 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 a 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, DALSY® não deve ser administrado a pacientes com esse tipo de sensibilidade ao ácido acetilsalicílico (vide item 4 “Contraindicações”) e deve ser usado com cautela em todos os pacientes com asma preexistente. Podem ocorrer reações anafilactoides mesmo em pacientes sem exposição prévia ao ibuprofeno (vide item 4 “Contraindicações”).

DALSY®, 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 DALSY® 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, DALSY® 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 DALSY®. 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 DALSY®, 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 DALSY®. 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 Dalsy® deve ser considerada.

Uso durante a Gravidez

Não se recomenda a administração de DALSY® 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-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 distócia 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, DALSY® não é recomendado no período de amamentação.

Dalsy® 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 DALSY® 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 DALSY® (ibuprofeno) a pacientes em terapia com anticoagulantes (vide item 5 “Advertências e Precauções – Anormalidades em testes laboratoriais”).



anti-hipertensivos incluindo diuréticos, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) e 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 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 DALSY® com inibidores da ECA ou um antagonistas da angiotensina II e/ou diuréticos.

Portanto, a administração concomitante desses fármacos deve ser feita com cautela, especialmente em pacientes idosos. Os pacientes devem ser hidratados adequadamente e a 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. O ibuprofeno interfere no efeito antiplaquetário da aspirina em baixa dosagem e pode, assim, interferir no tratamento profilático de doença cardiovascular com aspirina.

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 DALSY® 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 “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 DALSY® 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 DALSY®, porque a administração de AINEs pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de metotrexato.

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



7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Dalsy® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30° C), protegido da umidade 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.

Dalsy® comprimidos apresenta-se como um comprimido oblongo branco de face biconvexa contendo um sulco em uma delas.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Efeitos indesejáveis podem ser minimizados usando-se a menor dose eficaz de DALSY® (ibuprofeno) 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 DALSY® com as refeições ou leite.

Em condições crônicas, os resultados terapêuticos são observados no prazo de alguns dias a 1 semana, porém na maioria dos casos esses efeitos são observados ao fim de 2 semanas de administração.

A dose recomendada é 600 mg, 3 ou 4 vezes ao dia. A posologia de DALSY® 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, torácicos e mediastinos: broncoespasmo e dispneia.

Distúrbios gastrointestinais: cólicas ou dores abdominais, desconforto abdominal, constipação, diarreia, boca seca, duodenite, dispepsia, dor epigástrica, sensação de plenitude do trato gastrointestinal (eructação e flatulência), úlcera gástrica ou duodenal com sangramento e/ou perfuração, gastrite, hemorragia gastrointestinal, 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: 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 preexistente, 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* 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. SUPERDOSAGEM

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.



III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0553.0318

Farm. Resp.: Ana Paula Antunes Azevedo
CRF-RJ nº 6572



Fabricado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rio de Janeiro - RJ
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Registrado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo - SP
CNPJ 56.998.701/0001-16

(BU 02)
ABBOTT CENTER
Central de Relacionamento com o Cliente
0800 7031050
www.abbottbrasil.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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



Histórico de alterações dos textos de bula - Dalsy (ibuprofeno)

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/04/2013	0327400/13-4	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	1ª submissão no Bulário Eletrônico	VP e VPS	- 400 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 - 20 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 100 ML + SER DOS
10/07/2013	0556767/13-0	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	1ª submissão no Bulário Eletrônico para adequação ao texto de bula do medicamento de referência	VP e VPS	- 600 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10
19/07/2013	0585903/13-4	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	1ª submissão no Bulário Eletrônico para adequação ao texto de bula do medicamento de referência. Esta submissão teve que ser feita em substituição a petição acima, devido não ter sido enviado as bulas das apresentações 400 mg comprimidos e 20 mg/mL suspensão, mesmo que não fossem alteradas.	VP e VPS	- 600 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10



Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/05/2014	0406837/14-8	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	<ul style="list-style-type: none"> • COMPOSIÇÃO: atualização DCB • 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • 4. CONTRAINDICAÇÕES • 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • 9. REAÇÕES ADVERSAS • 10. SUPERDOSE 	VPS	- 400 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 - 20 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 100 ML + SER DOS
22/05/2014	0406837/14-8	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	<ul style="list-style-type: none"> • COMPOSIÇÃO: atualização DCB • 3. QUANDO NÃO DEVO UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO? • 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTO? 	VP	- 400 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 - 20 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 100 ML + SER DOS
23/07/2014	0591097/14-8	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	1ª submissão no Bulário Eletrônico para adequação ao texto de bula do medicamento de referência	VPS e VP	- 200 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 12



Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/07/2014	0601669/14-3	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	1ª submissão no Bulário Eletrônico para adequação ao texto de bula do medicamento de referência. Esta submissão teve que ser feita em substituição a petição acima, para correção de erros ortográficos.	VPS e VP	- 200 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 12
24/09/2014	0798325/14-5	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	• 4. CONTRAINDICAÇÕES	VP	- 600 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10
24/09/2014	0798325/14-5	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	• 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	- 600 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10
24/09/2014	0798325/14-5	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	- Restrição de uso do medicamento conforme medicamento de referência	VP e VPS	- 200 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 12
16/04/2015	-	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	- APRESENTAÇÃO	VP e VPS	- 20 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 100 ML + SER DOS