

**BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE****I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****DALSY®****ibuprofeno****APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos de 400 mg: embalagem com 10 comprimidos.

Suspensão oral de 20 mg/mL: embalagem com frasco de 100 mL + seringa dosadora.

VIA ORAL

DALSY® Comprimidos revestidos 400 mg:

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

DALSY® Suspensão oral 20 mg/mL:

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

DALSY® Comprimidos revestidos 400 mg:

Cada comprimido revestido contém:

ibuprofeno400 mg

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

DALSY® Suspensão oral 20 mg/mL:

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® 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, ácido acetilsalicílico 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 (ácido acetilsalicílico, 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 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.

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 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.

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.

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.

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

O ibuprofeno é uma droga anti-inflamatória não esteroide (AINE) derivada do ácido propiônico com efeitos analgésicos, anti-inflamatórios e antipiréticos. Além disso, ibuprofeno inibe a agregação plaquetária reversivelmente.

A eficácia terapêutica do ibuprofeno resulta de seu efeito inibitório sobre a 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 competitivamente o efeito antiagregante plaquetário do ácido acetilsalicílico em baixas dosagens quando administrados concomitantemente. Alguns estudos farmacodinâmicos demonstram que, quando foram administradas doses únicas de ibuprofeno 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.

Embora haja incerteza quanto à extrapolação destes dados para situação clínica, não pode se descartar a possibilidade de que o uso regular e a longo prazo de ibuprofeno, possa reduzir o efeito cardioprotetor de baixas dosagens de ácido acetilsalicílico. Nenhum efeito clínico relevante é considerado provável para seu uso ocasional (ver item 6. Interações medicamentosas).

O início de ação de DALSY® comprimidos revestidos 400 mg ocorre cerca de 30 minutos após sua administração oral e permanece por 4 a 6 horas.

O início de ação de DALSY® 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 metabólitos 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 metabólitos 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[®] é contraindicado:

- para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao ibuprofeno ou aos demais componentes do produto listados no item COMPOSIÇÃO;
- para pacientes que já apresentaram reações de hipersensibilidade (por ex. asma, rinite, angioedema ou urticária) após a administração de ácido acetilsalicílico ou de outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).
- para pacientes com insuficiência cardíaca grave (ICC classe-IV), pacientes com insuficiência hepática grave e pacientes com insuficiência renal grave (filtração glomerular abaixo de 30 mL/min).
- para pacientes com desidratação severa (causada por vômito, diarreia ou ingestão insuficiente de líquido).
- para pacientes em condições envolvendo tendência aumentada à hemorragia ou hemorragia ativa.
- para pacientes com histórico de hemorragia ou perfuração gastrointestinal relacionadas à terapia prévia com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).
- para 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).
- durante o terceiro trimestre de gravidez e não deve ser usado no primeiro e segundo trimestre de gravidez, a menos que claramente necessário.

DALSY[®] suspensão oral 20 mg/mL é contraindicado para uso em crianças menores de 6 meses de idade e deve ser feito sob orientação médica em crianças com menos de 2 anos.

DALSY[®] comprimidos revestidos 400mg é contraindicado para uso em crianças menores de 12 anos de idade.

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 (ver itens 8. Posologia e modo de usar, Efeitos gastrointestinais e Efeitos cardiovasculares).

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 risco potencial de efeitos aditivos (ver item 6. Interações Medicamentosas).

O 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, efeitos indesejáveis relacionados com a substância ativa, particularmente àqueles relacionados ao trato gastrointestinal ou ao sistema nervoso central, podem ser aumentados com a utilização de AINEs.

Efeitos cardiovasculares

É necessário cautela em em pacientes com histórico de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca antes do início do tratamento, pois foram relatados retenção de fluidos e edema associados à terapia com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).

Estudos clínicos sugerem que o uso de ibuprofeno, particularmente na dose mais alta (2.400 mg/dia), pode estar associado a um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos arteriais (como por exemplo infarto do miocárdio ou derrame). No geral, estudos epidemiológicos não sugerem que uma dose baixa de ibuprofeno (por exemplo, ≤ 1.200 mg/dia) esteja associada ao aumento do risco de eventos trombóticos arteriais.

Pacientes com hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva (ICC classe II-III), isquemia cardíaca estabelecida, distúrbio arterial periférico e/ou distúrbio cérebro-vascular apenas devem ser tratados com ibuprofeno após avaliação cuidadosa e devem ser evitadas altas doses (2.400 mg/dia).

Também deverá ser cuidadosamente considerado antes do início do tratamento de longa duração em pacientes com fatores de risco para doenças cardiovasculares (por ex. hipertensão, hiperlipidemia, obesidade, *diabetes mellitus*, tabagismo), especialmente se altas doses de ibuprofeno (2.400 mg/dia) são requeridas.

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 (ver item 4. Contraindicações), e em idosos. Esses pacientes devem iniciar o tratamento com a menor dose disponível.

Terapia combinada com medicamentos protetores (por ex. misoprostol ou inibidores da bomba de prótons, tais como omeprazol, rabeprazol) deve ser considerada para estes pacientes, assim como para pacientes que requeiram o tratamento concomitante com baixa dose de ácido acetilsalicílico ou outros medicamentos propensos a aumentar o risco gastrointestinal (ver item 6. Interações Medicamentosas).

Pacientes com histórico de toxicidade gastrointestinal, particularmente pacientes idosos, devem ser orientados a 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, o paciente deve ter o tratamento com ibuprofeno descontinuado.

AINEs deverão ser administrados com cuidado em pacientes com histórico de úlcera péptica e outras doenças gastrointestinais, por exemplo, colite ulcerativa e doença de Crohn, pois estas condições podem ser exacerbadas (ver item 9. Reações Adversas).

**Efeitos renais**

Recomenda-se cautela 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 com 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 à perda de sal e desidratação. Por este motivo deve ser evitada.

É necessária precaução em pacientes com hipertensão e/ou insuficiência cardíaca, pois a função renal pode deteriorar (ver itens 4. Contraindicações e 9. Reações Adversas).

Alterações respiratórias

Recomenda-se cautela se ibuprofeno for administrado em pacientes que sofrem de, ou têm histórico prévio de, asma brônquica, pois foi relatado que AINEs podem 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 AINEs (ver item 9. Reações Adversas). O risco de ocorrência dessas reações adversas é maior no início do tratamento, na maioria dos casos, ocorrem durante o 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 ser a 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. Desta maneira, 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 (ver item 9. Reações Adversas).

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® comprimidos revestidos 400 mg 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.



DALSY[®] 20 mg/mL contém sacarose e sorbitol. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à 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[®] 20 mg/mL contém corante amarelo crepúsculo, que pode causar reações alérgicas. Também possui propilparabeno e metilparabeno, que podem causar reações alérgicas possivelmente tardias.

Cuidados e advertências para populações especiais:

Uso em idosos

Usar com cautela em pacientes idosos. Nestes pacientes, 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 médico deve ser consultado antes de usar caso a criança não esteja ingerindo líquidos adequadamente ou esteja com diarreia ou vômito contínuo.

DALSY[®] comprimidos revestidos 400mg:

O uso de DALSY[®] comprimidos revestidos 400 mg é recomendado apenas para crianças maiores de 12 anos de idade.

DALSY[®] suspensão oral 20 mg/mL:

O uso de DALSY[®] 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 do 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 recebendo 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 (ver itens 8. Posologia, 4. Contraindicações e 5. Advertências e Precauções). A dose deve ser mantida tão baixa quanto possível e a função do rim deve ser monitorada nestes pacientes.

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 (ver itens 8. Posologia, 4. Contraindicações e 5. Advertências e Precauções).

Uso na gravidez

A inibição da síntese de prostaglandinas pode afetar negativamente a gravidez e/ou desenvolvimento do embrião/feto. 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 da terapia. 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 oligodrâmios.

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.

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.

Parto e Trabalho de parto

A administração de DALSY® não é recomendada durante o parto ou trabalho de parto.

O início do trabalho de parto pode ser atrasado, sua duração prolongada e há aumento na tendência de sangramento da mãe e do bebê.

Uso na lactação

Nos limitados estudos disponíveis até o momento, ibuprofeno aparece no leite materno em baixas concentrações. DALSY® 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**

Durante o tratamento, não dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas

Este medicamento não deve ser utilizado concomitantemente com bebidas alcoólicas.

Atenção diabéticos: DALSY Suspensão oral 20mg/mL contém açúcar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Deve-se ter cautela ao administrar ibuprofeno em pacientes com tratamento concomitante com qualquer um dos 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 ex. 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, o que é geralmente reversível. Portanto, a associação deve ser administrada com cautela, especialmente nos idosos. Os pacientes devem ser adequadamente hidratados, e deve ser dada atenção ao monitoramento da função renal após o início da terapia concomitante, que deve ser realizado periodicamente.

Glicosídeos cardíacos

AINEs podem exacerbar a insuficiência cardíaca, reduzir a taxa de filtração glomerular e aumentar os níveis plasmáticos de glicosídeos cardiotônicos (por ex. digoxina).

Lítio

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

Metotrexato

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

Ciclosporina

Aumento do risco de nefrotoxicidade 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 nos efeitos adversos da mifepristona ou da prostaglandina no amadurecimento cervical ou contratilidade uterina e não reduz a eficácia clínica da interrupção médica da gravidez.

Corticosteroides

O ibuprofeno deve ser usado com cautela em combinação com corticosteroides, pois estes podem aumentar o risco de reações adversas, especialmente do trato gastrointestinal (ulceração ou sangramento gastrointestinal) (ver itens 4. Contraindicações e 5. Advertências e Precauções).

**Anticoagulantes**

AINEs podem aumentar os efeitos de anticoagulantes, como por exemplo varfarina (ver item 5. Advertências e Precauções).

Ácido acetilsalicílico

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

Dados experimentais sugerem que o ibuprofeno pode inibir competitivamente o efeito antiagregante plaquetário do ácido acetilsalicílico em baixas dosagens quando administrados concomitantemente. Embora haja incerteza quanto à extrapolação destes dados para situação clínica, a possibilidade de que o uso regular e a longo prazo de ibuprofeno possa reduzir o efeito cardioprotetor de doses baixas de ácido acetilsalicílico, não pode ser eliminado. Nenhum efeito clínico relevante é considerado provável para seu uso ocasional (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacodinâmicas).

Sulfonilureias

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 (ver item 5. Advertências e Precauções).

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 (ver item 5. Advertências e Precauções).

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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Prazo de validade:**DALSY comprimidos revestidos 400mg:**

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.

DALSY[®] suspensão oral 20 mg/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[®] comprimidos revestidos 400 mg apresenta-se como um comprimido oblongo branco de face biconvexa contendo um sulco em uma delas.

DALSY[®] suspensão oral 20 mg/mL 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.

O medicamento deve ser administrado por via oral. As doses devem ser individualizadas, conforme as necessidades do paciente.



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 só vez 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 for necessário por mais de 3 dias em caso de febre, e 5 dias em caso de dor.

- **DALSY® comprimidos revestidos 400 mg:**

Uso em adultos e adolescentes acima de 12 anos de idade (a partir de 40 kg): a dose é de 1 comprimido (400 mg) como dose única ou até 3 vezes ao dia, com intervalo de 4 a 6 horas entre cada dose.

Uso pediátrico: o uso de DALSY® comprimidos revestidos 400 mg não é recomendado para crianças menores de 12 anos de idade. Outras formulações mais apropriadas contendo ibuprofeno estão disponíveis para uso pediátrico.

- **DALSY® suspensão oral 20 mg/mL:**

Uso em adultos e adolescentes acima de 12 anos de idade: a dose recomendada é de 10 mL (200 mg) em dose única, ou 3 a 4 vezes ao dia, ou 20 mL (400 mg) em dose única, ou 3 vezes ao dia. Importante que a dose total não exceda 1.200 mg ao dia.

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 administrado em crianças com menos de 6 meses de idade ou que pesam menos de 5 Kg.

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

Uso em idosos

Utilizar com cautela em pacientes idosos, iniciando o tratamento com doses reduzidas. O uso de doses maiores do que as recomendadas podem causar prejuízos à saúde

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.

DALSY® comprimidos revestidos 400 mg: tome os comprimidos de ibuprofeno com bastante líquido. DALSY® comprimidos devem ser engolidos inteiros e não mastigados, quebrados, esmagados ou chupados, para evitar desconforto oral e irritação na garganta.

Os comprimidos são revestidos por uma fina camada que facilita a deglutição.

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

DALSY® suspensão oral 20 mg/mL: certifique-se de que o frasco foi devidamente agitado antes do uso do medicamento. Uma sensação transitória de ardor na boca ou garganta pode ocorrer com a suspensão de ibuprofeno.

Agite antes de usar.

O manuseio da seringa dosadora deve ser feito somente por adultos.

| | | |
|---|--|---|
| 1. Retire a tampa protetora da extremidade inferior da seringa dosadora, puxando-a para baixo. | 2. Certifique-se de que a seringa dosadora esteja completamente sem ar, pressionando seu êmbolo até o final. Introduza a seringa no orifício do adaptador presente na boca do frasco, de maneira que encaixe totalmente. | 3. Inverta o frasco e retire a quantidade de DALSY® necessária através da seringa dosadora. |
| 4. Coloque o conteúdo da seringa dosadora em uma colher ou aplique este conteúdo diretamente na boca do paciente. | 5. Feche o frasco com a tampa original. Retire o êmbolo do corpo da seringa dosadora e lave as duas partes por fora e por dentro com água em abundância. Enxugue antes de guardar. | |

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 (ver item 5. Advertências e Precauções). Náusea, vômito, diarreia, flatulência, constipação, dispepsia, dor abdominal, melena, hematêmese, estomatite ulcerativa, exacerbação da colite e doença de Crohn (ver item 5. Advertências e Precauções) têm sido relatados após a administração. Menos frequentemente, gastrite tem sido observada.

Uma sensação temporária de queimação na boca ou garganta pode ocorrer com DALSY® suspensão oral.

Os efeitos colaterais podem ser minimizados se o medicamento for administrado na menor dose efetiva e pela menor duração necessária.

Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade foram relatadas após o tratamento com AINEs. Estas 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 da pele (por ex. 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 da pele e dos tecidos subcutâneos

Em casos excepcionais, as infecções cutâneas graves e complicações nos tecidos moles podem ocorrer durante a infecção de varicela (ver item 5. Advertências e Precauções).

Desordens cardíacas e vasculares

Estudos clínicos sugerem que o uso de ibuprofeno, particularmente em altas doses de 2400 mg/dia pode estar associado com um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral) (ver item 5. Advertências e Precauções).

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 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 hepatobiliares: 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 (ver item 5. Advertências e Precauções).

Alterações vasculares: hipertensão arterial.

Reações adversas de frequência desconhecida

Alterações gastrointestinais: colite e 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 (SNC) 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. Lavagem/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

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

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

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

BU 12

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

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 10/11/2016.

