BUSCOFEM

(ibuprofeno)

Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Cápsula mole

400mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

Buscofem
ibuprofeno

APRESENTAÇÕES
Cápsula mole.
Embalagens contendo 10, 20 ou 56 cápsulas moles.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada cápsula mole contém:
ibuprofeno.....400mg
excipientes q.s.p. .....1 cápsula mole
(macrogol, hidróxido de potássio, gelatina, anidrisorb, metilparabeno, propilparabeno, corante amarelo crepúsculo, glicerol e água).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Buscofem é indicado para tratamento sintomático de febre e dores leves e moderadas associadas a gripes e resfriados, dor de garganta, dores de cabeça (inclusive cefaleia tensional e enxaqueca), dor de dente, dores nas costas, dores musculares (mialgia), dores articulares, alívio temporário das dores pélvicas, como as cólicas menstruais (dismenorreia).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Embora o ibuprofeno tenha sido inicialmente desenvolvido como um agente anti-inflamatório (em doses mais elevadas), mais tarde foi identificado seu potencial para alívio da dor. Uma revisão inicial relatou que o fármaco foi superior ao placebo no alívio da dor em todos os estudos e superior a outros AINEs na maioria dos estudos. Em geral foram avaliados 18 estudos. Em estudos bem delineados, o ibuprofeno demonstrou coerentemente eficácia no controle da dor leve a moderada.[1]

Uma revisão do uso de analgésicos no tratamento de ataques agudos de enxaqueca revelou que AINEs como o ibuprofeno em uma dose entre 400 e 800mg são eficazes e superiores ao placebo e medicações de referência nesta indicação.[2]

Com uso de uma nova formulação solubilizada em cápsulas moles de ibuprofeno no tratamento de cefaleia tensional e da enxaqueca, as doses de ibuprofeno de 200mg, 400mg ou 600mg foram significantemente superiores ao placebo quanto à ausência de dor após 2 horas, com limitação leve ou sem limitação da atividade (2-8 horas).[3]

Em outro estudo, o ibuprofeno foi significantemente superior ao placebo ($p<0,0001$) e ao ácido acetilsalicílico ($p=0,0207$) para alívio de 50% da dor da cefaleia tensional e da enxaqueca 1 hora após o tratamento.[4]

Em um estudo randomizado, com dose única e duplo-cego em grupos paralelos, 227 pacientes receberam doses de ibuprofeno de 100, 200 ou 400mg, ácido acetilsalicílico na dose de 650mg ou placebo para tratamento por 6 horas na dor moderada a grave após extração dentária de dente impactado. Com as doses de 100 e 200mg, o pico de efeito do ibuprofeno foi atingido cerca de 1 hora após a administração e com a dose de 400mg ao redor de 2 horas. As três doses de ibuprofeno foram significantemente ($p<0,01$) superiores ao placebo segundo a diferença na intensidade da dor, e indistinguíveis de ácido acetilsalicílico.[5]

Um estudo randomizado avaliou a variação circadiana na dorsalgia em 114 pacientes de 16 a 75 anos. O ibuprofeno foi administrado na dose de 1.600mg por duas semanas em intervalos curtos (4 doses de 400 mg), ou em intervalos longos (duas doses diárias de 800mg.). Os tratamentos foram considerados altamente eficazes na redução da dor ($p<0,001$).[6]

Um estudo clínico duplo-cego e cruzado, controlado com placebo, foi realizado em seis ciclos de 38 mulheres. Foi investigada a eficácia do ibuprofeno em doses de 400mg a cada 4 a 6 horas, não excedendo 1.600mg ao dia, enquanto durassem os sintomas. As pacientes receberam ibuprofeno ou placebo em 3 ciclos sucessivos. O ibuprofeno foi estatisticamente superior ao placebo na melhora das cólicas menstruais. O nível de significância foi em geral de $p<0,01$, sendo que apenas na avaliação da intensidade de dor após os dias 1 e 2 ocorreu uma ligeira menor significância ($p<0,05$).[7]

Uma revisão comparou a eficácia e segurança de ibuprofeno (400mg), ácido acetilsalicílico (650mg), paracetamol (500mg), naproxeno (275 e 550mg) e ácido mefenâmico (250-500mg) quando usados em dismenorreia primária. Todas as medicações foram utilizadas quatro vezes ao dia. Exceto o paracetamol, todas as substâncias foram eficazes. Quanto ao alívio da dor, o ibuprofeno foi 2,41 vezes mais eficaz do que o placebo (IC 95%: 1,58-3,68). Em comparação ao placebo, as mulheres que tomaram ibuprofeno tiveram cerca de 70% menos chance de necessitar de analgésicos de resgate (IC 95%: 0,13-0,41). Ibuprofeno apresentou a mais favorável relação risco-benefício. Os autores concluíram que o ibuprofeno foi superior aos demais comparados por apresentar boa eficácia com menos eventos adversos.[8]

1. Miller RR. Evaluation of the analgesic efficacy of ibuprofen. Pharmacotherapy. 1981; 1: 21-7.
2. Hersh EV, Moore PA, Ross GL. Over-the-counter analgesics and antipyretics: a critical assessment. Clin Ther. 2000; 22: 500-48.
3. Kellstein, D.E., Lipton, R.B., Geetha, R., Koronkiewicz, K., Evans, F.T., Stewart, W.F., Wilkes, K., Furey, S.A., Subramanian, T., Cooper, S.A.; Evaluation of a novel solubilized formulation of ibuprofen

in the treatment of migraine headache: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study; Cephalagia 2000; 20: 233-243.
4. Nebe J, Heier M, Diener HC. Low-dose ibuprofen in self-medication of mild to moderate headache: a comparison with acetylsalicylic acid and placebo. Cephalalgia. 1995; 15: 531-5.
5. Jain AK, Ryan JR, McMahon FG, Kuebel JO, Walters PJ, Noveck C. Analgesic efficacy of low dose ibuprofen in dental extraction pain. Pharmacotherapy 1986; 6: 318-22.
6. Pownall R, Pickvance NJ. Circadian rhythmicity in back pain: its relationship to short and long interval ibuprofen therapy. Br J Clin Pract 1986; 40: 429-33.
7. Fraser IS, McCarron G. Ibuprofen is a useful treatment for primary dysmenorrhoea. Aust NZ J Obstet Gynaecol. 1987; 27: 244-7.
8. Zhang WY, Li Wan Po A. Efficacy of minor analgesics in primary dysmenorrhoea: a systematic review. Br J Obstet Gynaecol. 1998; 105: 780-9.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O ibuprofeno é um derivado do ácido fenilpropiônico com propriedades analgésicas, antitérmicas e anti-inflamatórias que nos modelos convencionais de inflamação com animais provou ser eficaz através da inibição da síntese da prostaglandina, participantes importantes da resposta inflamatória, do estímulo aos receptores da dor e do estímulo às contrações uterinas durante a menstruação. Inibindo a síntese de prostaglandinas, o ibuprofeno diminui a pressão intrauterina de repouso, a pressão ativa e a frequência da atividade cíclica do útero, assim como a liberação extra de prostaglandinas na circulação. Isso se associa ao alívio da dor pélvica menstrual e aumento do bem-estar das pacientes.
Em humanos, o ibuprofeno reduz dores relacionadas à inflamação, inchaço e febre. Além disso, o ibuprofeno inibe reversivelmente ADP e agregação plaquetária induzida por colágeno.

Farmacocinética

O ibuprofeno é parcialmente absorvido no estômago e depois completamente absorvido no intestino delgado após administração oral. Isso é demonstrado pela biodisponibilidade de praticamente 100%.
A farmacocinética de ibuprofeno não é alterada pela administração concomitante de antiácidos.
O ibuprofeno se liga extensivamente às proteínas plasmáticas e albumina em concentrações terapêuticas.
O volume de distribuição após administração oral única é de 0,1 a 0,2L/kg.
O ibuprofeno é extensivamente metabolizado no fígado. Investigações “in vitro” sugerem que o CYP2C9 seja a principal isoenzima mediando o metabolismo oxidativo de ibuprofeno. Identificaram-se 4 diferentes metabólitos de fase I na urina: 1-hidroxi-ibuprofeno, 2-hidroxi-ibuprofeno, 3-hidroxi-ibuprofeno e carboxi-ibuprofeno. Uma via metabólica adicional de ibuprofeno é pela conjugação com ácido glicurônico. Todos os metabólitos identificados são farmacologicamente inativos.
Após a administração oral de ibuprofeno, 70-90% da dose é recuperada na urina como uma mistura de formas conjugadas e não-conjugadas de metabólitos de ibuprofeno, com pequena quantidade sendo eliminada na forma inalterada. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 2 horas e a depuração plasmática é de aproximadamente 0,05L/h/kg.
O ibuprofeno demonstra uma relação não-linear entre a dose e a farmacocinética devido à saturação da proteína ligada na dose de 250 a 1.200mg. Entretanto, a AUC de ibuprofeno plasmático não ligado, aumenta na proporção direta à dose administrada.
Em pacientes com insuficiência renal crônica em tratamento com hemodiálise, a concentração de ibuprofeno sérico foi menor e o volume de distribuição assim como a depuração oral, foram maiores em relação aos indivíduos sadios. A ligação às proteínas foi reduzida.
Não se observaram diferenças na farmacocinética em mulheres jovens em relação às mais velhas.
Pode-se demonstrar uma correlação positiva entre concentrações séricas de ibuprofeno e efeito analgésico entre 1 a 3 horas após administração. Isso sugere que níveis plasmáticos aumentados levam ao aumento de analgesia.
Estudo de biodisponibilidade relativa mostra que o ibuprofeno em cápsulas moles (Buscofem) apresenta um $T_{máx}$ menor que para o ibuprofeno comprimidos, o que significa uma absorção e ação mais rápidas.
Em um estudo farmacocinético em estado de jejum, o tempo para atingir o nível do pico plasmático (média $T_{máx}$) para os comprimidos ácidos de ibuprofeno foi de 75 minutos comparados com os 45 minutos, respectivamente para as cápsulas de Buscofem.

Dados de segurança pré-clínicos
A toxicidade subcrônica e crônica de ibuprofeno em experimentos com animais foi observada principalmente em lesões e ulcerações no trato gastrintestinal. Em estudos in vitro e in vivo não apresentaram evidências clinicamente relevantes de um potencial mutagênico de ibuprofeno. Em estudos em ratos e camundongos não foram encontradas nenhuma evidência de efeitos carcinogênicos de ibuprofeno. O ibuprofeno levou à inibição da ovulação em coelhos, bem como alterações na implantação em várias espécies animais (coelho, rato, camundongo). Estudos experimentais demonstraram que o ibuprofeno atravessa a placenta.
Após a administração de doses tóxicas a ratas prenhas, um aumento da incidência de má formações ocorreu (má formação de septo ventricular) ocorreram na prole. [18]

4. CONTRAINDICAÇÕES
Este medicamento é contraindicado para uso por:
- pacientes com hipersensibilidade ao ibuprofeno ou a qualquer outro componente do produto.
- pacientes com úlcera péptica/hemorrágica ou com história de úlceras péptica/hemorrágica recidivantes, sangramento ou perfuração (dois ou mais episódios distintos confirmados de úlceras ou sangramento).
- pacientes com comprometimento grave conhecido da função hepática ou renal (vide "Advertências e precauções").
- pacientes com insuficiência cardíaca grave (NYHA Classe IV).
- pacientes com perda substancial de fluido (através de vômito, diarreia ou por falta de ingestão).
- pacientes que desenvolveram reações de hipersensibilidade (como sinais de broncoespasmo, asma, rinite, edema angioneurótico ou urticária) após administração de ácido acetilsalicílico ou outros Anti-Inflamatórios Não Esteroides (AINEs).
- pacientes com distúrbios sanguíneos não esclarecidos.
- pacientes com histórico de sangramento gastrintestinal ou perfuração, relacionados ao uso de AINEs.
- pacientes com sangramento cerebrovascular ou outros sangramentos.

Buscofem é contraindicado no terceiro trimestre de gravidez (vide "Advertências e precauções - fertilidade, gravidez e lactação").
Buscofem está classificado na categoria D de risco na gravidez.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.
Buscofem é contraindicado para menores de 12 anos e adolescentes com menos de 40kg de peso corporal.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados utilizando-se a dose mais baixa que for eficaz, pela duração mais curta que for necessária para controle dos sintomas.
Os pacientes que apresentam asma, rinite, urticária, pólipo nasal, broncoespasmo ou sintomas de reação alérgica ou anafilática utilizando o ácido acetilsalicílico ou qualquer um dos demais analgésicos Anti-Inflamatórios Não Esteroides também podem apresentar os mesmos problemas utilizando o ibuprofeno.
Evitar o uso simultâneo com outros analgésicos, inclusive o próprio ibuprofeno ou ainda, medicamentos que possam causar hipoprotrombinemia, trombocitopenia ou úlcera/irritação gastrintestinal. Podem ocorrer reações de hipersensibilidade em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico e outras doenças do colágeno. Estes pacientes têm também maior risco de desenvolver meningite asséptica ou hepatite.
O ibuprofeno pode aumentar as concentrações de aminotransferases séricas e de outros marcadores bioquímicos da função hepática em pacientes sem prévia evidência de distúrbios da função hepática. Na maioria dos casos, o aumento acima dos níveis normais foi transitório e pequeno. Se essas alterações forem clinicamente significativas e persistentes, deve-se interromper o tratamento com Buscofem e monitorar a resposta à descontinuação do tratamento.
Deve ser administrado com cautela em pacientes com distúrbios sanguíneos, com cardiopatia, com úlcera péptica e aquelas que recebem anticoagulantes cumarínicos.
O ibuprofeno pode causar retenção de sódio, potássio e água em pacientes sem prévia evidência de distúrbios da função renal, devido ao efeito na perfusão renal. Isso pode provocar edema ou precipitar uma insuficiência cardíaca ou hipertensão em indivíduos susceptíveis. Os pacientes que apresentam maior risco

de descompensação renal são os pacientes idosos, desidratados ou hipovolêmicos, pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, cirrose, síndrome nefrótica, insuficiência renal, pacientes em uso de diuréticos e pacientes que sofreram cirurgia de grande porte recentemente. A descontinuação do tratamento com o ibuprofeno é seguida tipicamente do retorno às condições pré-tratamento. O ibuprofeno pode também interferir com os efeitos natriuréticos de diuréticos e pode diminuir o efeito de agentes anti-hipertensivos.
O uso extensivo de analgésicos, especialmente em altas doses, pode induzir a ocorrência de cefaleias. A ingestão habitual em longo prazo de analgésicos pode levar a lesão renal persistente, inclusive insuficiência renal (nefropatia analgésica). Caso seja considerado pelo médico responsável necessário um tratamento em longo prazo, as funções hepática e renal, assim como as contagens sanguíneas devem ser controladas.
O ibuprofeno deve ser administrado com cautela em pacientes com distúrbios do metabolismo da porfirina (ex.: porfiria aguda intermitente).
O ibuprofeno pode causar distúrbios visuais. Caso estes sintomas ocorram, o paciente deve informar o profissional de saúde e cessar o uso de ibuprofeno.
É necessária precaução em pacientes com certas condições, que podem ser agravadas:

- Lúpus Eritematoso Sistêmico e doença mista do tecido conjuntivo - aumento do risco de meningite asséptica ou hepatite (vide “Reações adversas”).
- distúrbio congênito do metabolismo da porfirina (ex.: porfiria intermitente aguda);
- distúrbios gastrintestinais (como úlcera péptica, hérnia de hiato ou sangramento gastrointestinal) e doença intestinal inflamatória crônica (colite ulcerativa, doença de Crohn) (vide “Reações adversas”);
- hipertensão e/ou insuficiência cardíaca uma vez que a função renal pode deteriorar-se (vide “Contraindicações” e “Reações adversas”);
- insuficiência renal (vide “Contraindicações” e “Reações adversas”).
- disfunção hepática (vide “Contraindicações” e “Reações adversas”);
- logo após cirurgia de grande porte;
- em pacientes que reagem de forma alérgica a outras substâncias, como um aumento do risco de reações de hipersensibilidade, que ocorrem também com a utilização de Buscofem;
- em pacientes com febre do feno, pólipos nasais ou distúrbios respiratórios obstrutivos crônicos, existe um aumento no risco de reações alérgicas. Estas podem se apresentar como crises de asma (chamado de asma analgésica), edema de Quincke ou urticária.

Efeitos gastrintestinais
O uso de Buscofem com uso concomitante de AINEs, incluindo inibidor seletivo da ciclooxigenase-2, aumenta o risco de reações adversas (vide “Interações medicamentosas”) e deve ser evitado.
Idosos
Os idosos apresentam um aumento da frequência de reações adversas aos AINEs, especialmente sangramento e perfuração gastrintestinal, que pode ser fatal (vide “Posologia e modo de usar”).
Hemorragia gastrintestinal, ulceração ou perfuração
Hemorragia gastrintestinal, ulceração ou perfuração, que podem ser fatais foram relatadas com todos os AINEs, a qualquer momento durante o tratamento, com ou sem sintomas ou histórico de acontecimentos de eventos gastrintestinais.
Quando ocorrer sangramento gastrintestinal ou ulceração em pacientes que estejam recebendo ibuprofeno, é aconselhável interromper o tratamento.
O risco de sangramento gastrintestinal, ulceração ou perfuração é maior com o aumento das doses de AINEs e pacientes com histórico de úlcera, especialmente se associada a sangramento ou perfuração (vide “Contraindicações”), e em idosos. Estes pacientes devem iniciar o tratamento com a dose mais baixa disponível. A terapia combinada com agentes protetores (ex.: misoprostol ou inibidores da bomba de próton) deve ser considerada para estes pacientes, e também para pacientes que necessitam concomitantemente de baixas doses de ácido acetilsalicílico, ou outros medicamentos suscetíveis a aumentar o risco gastrintestinal (vide “Interações medicamentosas”).
Pacientes com histórico de toxicidade gastrintestinal, particularmente os idosos, são aconselhados a relatar quaisquer sintomas abdominais anormais (especialmente sangramentos gastrintestinais), especialmente nas fases iniciais do tratamento.
Recomenda-se precaução em pacientes recebendo medicamentos concomitantes que podem aumentar o risco de ulceração ou sangramento, tais como corticosteroides orais, anticoagulantes como a varfarina,

Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina ou agentes antiplaquetários, tais como o ácido acetilsalicílico (vide "Interações medicamentosas").
Os AINEs deverão ser administrados com cuidado a pacientes com histórico de doença gastrintestinal (colite ulcerativa, doença de Crohn), já que o a sua condição pode ser exacerbada (vide "Reações adversas").

Reações cutâneas

Reações cutâneas graves, algumas delas fatais, incluindo dermatite bolhosa e esfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica, foram relatadas muito raramente em associação ao uso de AINEs (vide "Reações adversas"). Os pacientes parecem estar em maior risco a estas reações no início da terapia, o início da reação ocorre na maioria dos casos no primeiro mês do tratamento. O paciente é aconselhado a interromper a ingestão de Buscofem ao primeiro sinal de erupção cutânea, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Mascaramento dos sintomas de infecções subjacentes

BUSCOFEM pode mascarar sintomas de infecção, o que pode levar ao início tardio do tratamento apropriado e, assim, resultar em piora da infecção. Isso foi observado em pneumonia adquirida na comunidade de origem bacteriana, graves infecções cutâneas e dos tecidos moles e complicações bacterianas da varicela. O uso de BUSCOFEM deve ser evitado em caso de varicela.
Quando BUSCOFEM é administrado para o alívio da febre ou da dor relacionada à infecção, é aconselhável monitorar a infecção. Em ambientes não hospitalares, o paciente deve consultar um médico se os sintomas persistirem ou piorarem.

Efeitos cardiovasculares e cerebrovasculares

É necessária cautela (conversa com o médico ou farmacêutico) antes de iniciar o tratamento em pacientes com histórico de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca como a retenção de líquidos, edema e hipertensão têm sido relatados em associação com a terapia de AINEs.
Estudos clínicos sugerem que a utilização de ibuprofeno, em particular, a uma dose elevada (2.400mg/dia) pode ser associada a um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos arteriais (ex.: enfarto do miocárdio ou Acidente Vascular Cerebral). No geral, estudos epidemiológicos não sugerem que a baixa dose de ibuprofeno (ex.: ≤ 1.200mg/dia) esteja associada a um aumento do risco de eventos trombóticos arteriais.
Pacientes com hipertensão não controlada, Insuficiência Cardíaca Congestiva (NYHA II-III), doença isquêmica cardíaca estabelecida, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular só devem ser tratados com ibuprofeno após cuidadosa consideração, e doses elevadas (2.400mg/dia) devem ser evitadas. Cuidadosa consideração também deve ser exercida antes de iniciar o tratamento a longo prazo de pacientes com fatores de risco para eventos cardiovasculares (ex.: hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabagismo), especialmente se forem necessárias altas doses de ibuprofeno (2.400mg/dia).

Outras observações

As reações de hipersensibilidade aguda grave (ex.: choque anafilático) são observadas muito raramente. Ao primeiro sinal de reação de hipersensibilidade após administrar Buscofem, a terapia deve ser interrompida. Medidas médicas necessárias, de acordo com os sintomas, devem ser iniciadas por pessoas especializadas.
O ibuprofeno, a substância ativa das cápsulas de Buscofem pode inibir temporariamente a função sanguínea plaquetária (agregação trombocitária). Portanto, pacientes com distúrbios plaquetários devem ser cuidadosamente monitorados.
Em caso de tratamento prolongado com ibuprofeno, parâmetros renais e hepáticos, assim como hemograma, precisam ser verificados regularmente.
O uso prolongado de qualquer tipo de analgésico para dor de cabeça pode piorá-la. Se esta situação é apresentada ou suspeita, deve-se entrar em contato com o médico e o tratamento deve ser interrompido. O diagnóstico de dor de cabeça com uso excessivo de medicação deve ser suspeitado em pacientes que apresentam dores de cabeça frequentes ou diárias apesar (ou por causa) do uso regular de medicamentos para dor de cabeça.
Em termos gerais, a ingestão habitual de analgésicos, particularmente com a combinação de várias substâncias ativas analgésicas, pode levar a danos renais permanentes com risco de insuficiência renal (nefropatia analgésica). Este risco pode aumentar sob tensão física associada com a perda de sal e desidratação. Por isso, deve ser evitada.

Através do consumo concomitante de álcool, os efeitos indesejáveis relacionados à substância ativa, particularmente aqueles relacionados ao trato gastrointestinal ou o Sistema Nervoso Central, podem ser aumentadas com uso de AINEs.

População pediátrica

Há risco de insuficiência renal em adolescentes desidratados

Buscofem contém sorbitol. Os pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas

Uma vez que pode ocorrer efeitos indesejáveis no Sistema Nervoso Central, tais como cansaço e tontura, com o uso de Buscofem em dose mais alta e em casos isolados, a capacidade de reagir e a capacidade de participar ativamente no tráfego rodoviário e de operar máquinas pode estar comprometida. Isto se aplica em maior extensão na combinação com álcool.

Fertilidade, gravidez e lactação

O ibuprofeno não deve ser administrado durante a gravidez e a lactação, exceto sob orientação médica.

A inibição da síntese de prostaglandinas pode afetar adversamente a gravidez e/ou o desenvolvimento embriofetal. Dados de estudos epidemiológicos sugerem um maior risco de comprometimento da gravidez e de malformação cardíaca e gastrosquise após uso de inibidores da síntese de prostaglandinas durante a fase inicial da gravidez. O risco absoluto para malformação cardiovascular aumentou de menos de 1% até aproximadamente 1,5%. Acredita-se que o risco aumenta com a dose e duração do tratamento.

Em animais, demonstrou-se que a administração de um inibidor da síntese de prostaglandinas resulta em aumento das perdas pré e pós-implantação e da letalidade embriofetal. Além disto, foram relatados aumentos da incidência de diversas malformações, inclusive cardiovasculares, em animais que receberam inibidores da síntese de prostaglandinas durante a fase de organogênese.

Durante o primeiro e segundo trimestres de gravidez, o ibuprofeno não deve ser administrado a menos que claramente necessário.

O uso do ibuprofeno, assim como qualquer droga que se saiba inibir a síntese de ciclooxigenase/ prostaglandinas pode comprometer a fertilidade, e não é recomendado em mulheres que queiram engravidar. Caso ibuprofeno seja utilizado em mulheres em tentativa de engravidar ou durante o primeiro e segundo trimestres de gravidez, a dose deve ser mantida baixa e a duração do tratamento o mais curta possível.

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

- O feto à:
  - toxicidade cardiopulmonar (com fechamento prematuro do ductus arteriosus e hipertensão pulmonar)
  - disfunção renal, que pode progredir para insuficiência renal com oligoidrâmnio;
- A mãe e o recém-nascido, ao final da gravidez à:
  - possível prolongamento do tempo de sangramento, um efeito antiagregante que pode ocorrer mesmo em baixas doses
  - inibição das contrações uterinas que resultam em retardamento ou prolongamento do trabalho de parto.

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

Buscofem está classificado na categoria D de risco na gravidez.

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

Lactação

O ibuprofeno e os seus metabólitos podem passar em baixas concentrações para o leite materno. Não são conhecidos efeitos nocivos para os bebês até o momento. Portanto, a interrupção da amamentação geralmente não seria necessária para o tratamento a curto prazo com a dose recomendada para dor e febre.

Fertilidade

Há algumas evidências de que fármacos que inibem a síntese da ciclooxigenase/prostaglandina podem causar diminuição da fertilidade feminina devido a um efeito sobre a ovulação. Este é reversível com a interrupção do tratamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As seguintes interações são conhecidas:

- outros Anti-Inflamatórios Não Esteroides (AINEs), incluindo salicilatos: o uso concomitante de vários AINEs pode aumentar o risco de úlceras gastrintestinais e sangramento devido ao efeito sinérgico. O uso concomitante de ibuprofeno e outros AINEs deve, portanto, ser evitado (vide "Advertências e precauções"). Isso não se aplica aos AINEs de uso dermatológico.
- digoxina: o uso concomitante de BUSCOFEM com os preparações de digoxina podem aumentar os níveis séricos de digoxina. A verificação da digoxina sérica não é regra necessária para o uso correto (máximo de 4 dias).
- corticosteroides: pode ocorrer aumento do risco de efeitos adversos, especialmente no trato (gastrintestinal, ulceração ou sangramento gastrointestinal) (vide "Advertências e precauções").
- antiplaquetários: aumento do risco de sangramento gastrintestinal (vide "Advertências e precauções").
- ácido acetilsalicílico: a administração concomitante de ácido acetilsalicílico e ibuprofeno geralmente não é recomendada devido ao potencial aumento dos efeitos adversos. Os dados experimentais sugerem que o ibuprofeno pode inibir competitivamente o efeito do ácido acetilsalicílico em dose baixa sobre a agregação plaquetária quando estes medicamentos são administrados concomitantemente. Embora haja alguma incerteza em relação a extrapolação destes dados para a situação clínica, não se pode excluir a possibilidade de que a utilização regular, a longo prazo, em doses baixas de ibuprofeno pode reduzir o efeito cardioprotetor do ácido acetilsalicílico. Nenhum efeito clinicamente relevante é considerado provável para o uso ocasional de ibuprofeno (vide "Propriedades farmacodinâmicas").
- anticoagulantes: os AINEs podem aumentar os efeitos dos anticoagulantes, como a varfarina (vide "Advertências e precauções")
- fenitoína: podem levar a um aumento das concentrações plasmáticas de fenitoína. A verificação dos níveis de fenitoína sérica não é regra necessária para o uso correto (máximo de mais de 4 dias).
- Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRSs): amento do risco de sangramento gastrointestinal.
- lítio: podem aumentar os níveis séricos de lítio. Uma verificação de lítio sérica não é regra necessária para o uso correto (máximo de mais de 4 dias).
- probenecida e sulfimpirazona: medicamentos que contêm probenecida ou sulfimpirazona podem atrasar a excreção de ibuprofeno.
- diuréticos, inibidores da ECA, receptores betabloqueadores e antagonistas da angiotensina II: os AINEs podem reduzir o efeito dos diuréticos e outros medicamentos anti-hipertensivos. Em alguns pacientes com a função renal comprometida (ex.: pacientes desidratados ou idosos com função renal comprometida), a coadministração de um inibidor da ECA, receptores betabloqueadores ou antagonistas da angiotensina-II e agentes que inibem a ciclooxigenase podem 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-se considerar a monitoração da função renal após o início da terapêutica concomitante e depois, periodicamente.
- diuréticos poupadores de potássio: a administração concomitante de Buscofem e diuréticos poupadores de potássio pode levar à hipercalemia
- metotrexato: a administração de ibuprofeno no intervalo de 24 horas antes e após a administração de metotrexato pode levar à elevação da concentração de metotrexato e exacerbar seus efeitos tóxicos.
- ciclosporina: o risco de dano ao rim devido à ciclosporina é aumentado através da administração concomitante de determinados fármacos Anti-Inflamatórios Não Esteroides. Este efeito também não pode ser excluído para a combinação de ciclosporina com ibuprofeno.
- tacrolimo: o risco de nefrotoxicidade é aumentado se os dois medicamentos forem administrados concomitantemente.
- zidovudina: há evidência de um risco aumentado de hemartrose e hematoma em hemofílicos HIV (+) recebendo tratamento concomitante com zidovudina e ibuprofeno.
- sulfonilureias: investigações clínicas demonstraram interações entre Anti-Inflamatórios Não Esteroides e medicamentos antidiabéticos (sulfonilureias). Embora as interações entre o ibuprofeno e sulfonilureias não tenham sido descritas até o presente, uma verificação de valores de glicose no sangue é recomendada como medida de precaução na ingestão concomitante.

- quinolonas: estudos em animais indicam que os AINEs podem aumentar o risco de convulsões associadas às quinolonas. Os pacientes que recebem AINEs e quinolonas podem ter um maior risco de desenvolvimento de convulsões.
- inibidores CYP2C9: administração concomitante de ibuprofeno e inibidores CYP2C9 podem aumentar a exposição para ibuprofeno (CYP2C9 substrato). Em estudo com voriconazol (inibidor de CYP2C9) um aumento na exposição de S(+)-ibuprofeno por aproximadamente 80-100% foi demonstrado. Redução de dose de ibuprofeno deve ser considerada quando potente inibidor de CYP2C9 é administrada concomitantemente. Particularmente com administração de altas doses de ibuprofeno (2400mg/dia) com voriconazol ou fluconazol.
- mifepristona: AINEs não devem ser usados de 8-12 dias depois da administração de mifepristona pois podem reduzir o efeito da mifepristona.
- evitar o uso concomitante com o paracetamol, iodetos, corticotrofina, uroquinase, hipoglicemiantes orais ou insulina, ácido valpróico, plicamicina, compostos de ouro, probenecida e agentes trombolíticos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO?

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30ºC). Proteger da luz e da umidade.
Prazo de validade:24 meses.
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.
Buscofem apresenta-se como uma cápsula mole, oval e de coloração alaranjada, contendo um líquido amarelado**.**
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

As cápsulas devem ser ingeridas por via oral inteiras com quantidade suficiente de água. Se ocorrer pirose ou dor epigástrica ocasional, Buscofem pode ser administrado após alimentação.
É recomendado que pacientes com sensibilidade estomacal administrem Buscofem junto ao alimento.
Buscofem não deve ser administrado por mais de 7 dias.
Caso sejam necessárias doses mais elevadas ou administração por tempo mais prolongado, isto não deve ser feito sem consulta ao médico. Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados utilizando-se a dose mais baixa que for eficaz, pela menor duração necessária para controlar os sintomas.
Adultos e crianças acima de 12 anos (pesando mais de 40kg de peso corpóreo):
Cápsula de 400mg: 1 cápsula, 3 vezes ao dia, com intervalo mínimo de 4 horas. Não ultrapassar o total de 3 cápsulas ao dia (1.200mg/dia).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A incidência de eventos adversos depende da dose administrada e da duração do tratamento. As frequências de relato estimadas para eventos adversos são apresentadas abaixo para o tratamento em curto prazo de ibuprofeno em doses de até 1.200mg/dia, incluindo pacientes com condições reumáticas. Em geral, o risco de desenvolvimento de eventos adversos (particularmente o risco de desenvolvimento de complicações gastrintestinais graves) é maior com o aumento de dose e com tratamento prolongado. Para as reações adversas seguintes, deve ser considerado que são predominantemente dose-dependente e variam entre indivíduos.
As reações mais comumente observadas são de natureza gastrointestinal. Úlceras pépticas, perfuração ou sangramento gastrointestinal, algumas vezes fatal, podem ocorrer particularmente em pacientes idosos. Após administração tem sido informado náuseas, vômitos, diarreia, flatulência, constipação, dispepsia, dor abdominal, melena, hematêmese, estomatite ulcerativa, exacerbação da colite e doença de Crohn. Menos frequentemente, gastrite tem sido observada. Particularmente o risco de sangramento gastrointestinal que ocorre depende da faixa de dose e duração do tratamento.
Edema, hipertensão e falência cardíaca tem sido reportado em associação com AINEs.

Estudos clínicos sugerem que o uso de ibuprofeno, particularmente em altas doses (2.400mg/dia) pode estar associado com pequeno aumento do risco de eventos trombóticos arterial (ex.: infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral).
O paciente deve ser informado que, em caso de ocorrência de eventos adversos sérios ao medicamento, deve suspender a administração de Buscofem imediatamente e consultar um médico.
Reações comuns (≥1/100 – <1/10): pirose, dor abdominal, náusea, dispepsia, vômitos, flatulência, diarreia, constipação e pequenos sangramentos gastrointestinais que podem causar anemias em casos excepcionais.
Reações incomuns (≥1/1000 – <1/100): reações de hipersensibilidade (ex.: rash cutâneo, prurido, broncoespasmo, com possibilidade de hipotensão); cefaleia; tonturas; cansaço; insônia; agitação; irritabilidade; distúrbios visuais; úlcera gastrointestinal, potencialmente com sangramento e perfuração; estomatite ulcerativa; exacerbação de colite e doença de Crohn; gastrite; e rash cutâneo.
Reações raras (≥1/10.000 – <1/1.000): tinido, necrose papilar renal e aumento da concentração sérica de ácido úrico.
Reações muito raras (<1/10.000): redução da produção de células do sangue (anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitose). Os primeiros sinais podem ser febre, dores de garganta, feridas superficiais na boca, sinais e sintomas semelhantes a influenza, lassitude severa, sangramento nasal e sangramentos na pele. O hemograma deve ser verificado regularmente em terapia de longo prazo. Reações graves de hipersensibilidade generalizada. Pode apresentar edema facial; inchaço da língua; inchaço da laringe com constrição das vias aéreas; dificuldade respiratória; taquicardia; queda da pressão arterial levando até um quadro de choque. Se um destes sintomas ocorrer, o que pode acontecer no primeiro uso, procurar assistência médica imediatamente. Meningite asséptica com rigidez do pescoço, dor de cabeça, náuseas, vômitos, febre ou alteração da consciência, pacientes com doenças autoimunes parecem ter predisposição (Lúpus Eritematoso Sistêmico associado com doença de tecido conectivo); reação psicótica e depressão; palpitações; insuficiência cardíaca; infarto do miocárdio; hipertensão arterial; vasculite; esofagite; pancreatite; estenose diafragma intestinal. O paciente deve ser instruído a suspender o uso do medicamento e procurar a assistência médica imediatamente em caso de dor intensa no abdômen superior ou melena ou hematêmese; disfunção hepática; dano hepático (especialmente em terapia estendida); falência hepática e hepatite aguda; reações bolhosas incluindo Síndrome de Stevens-Johnson e Necrose Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell); alopécia. Em casos excepcionais, podem ocorrer complicações das infecções graves da pele e tecidos moles durante a infecção por varicela; formação de edemas em pacientes com hipertensão arterial ou insuficiência renal, síndrome nefrótica, nefrite intersticial que pode ser acompanhada por insuficiência renal aguda. A função renal deve ser checada regularmente. BUSCOFEM pode mascarar os sintomas de infecção, o que pode levar ao início tardio do tratamento apropriado e, assim, resultar em piora da infecção (incluindo pneumonia adquirida na comunidade de origem bacteriana, graves infecções cutâneas e dos tecidos moles e complicações bacterianas de varicela).
Reações de frequência desconhecida (não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis): reação de fotossensibilidade.
Se aplicável, pacientes devem ser adequadamente informados que eles devem suspender a administração de BUSCOFEM imediatamente e consultar um médico se verificarem uma das seguintes reações:

- queixas gastrointestinais graves, pirose ou dor abdominal;
- hematêmeses;
- melena ou sangue na urina;
- reações cutâneas, como erupções pruriginosas;
- desconforto respiratório e/ou edema facial ou de laringe;
- fadiga associada com perda de apetite;
- dor de garganta, associada com úlceras aftosas, fadiga e febre;
- epistaxe intensa e sangramento cutâneo;
- fadiga anormal associada com redução da diurese;
- edema de pés ou pernas;
- dor nas mamas;
- distúrbios visuais.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas: os sintomas de superdose podem incluir sintomas relacionados ao SNC, tais como dor de cabeça, tonturas, sensação de vertigem e inconsciência (também convulsões mioclônicas em crianças), dor abdominal, náuseas, vômitos, sangramento gastrintestinal e disfunção hepática e renal, hipotensão, depressão respiratória e cianose.
A superdose de ibuprofeno pode causar acidose metabólica.
Tratamento: não há antídoto específico para o ibuprofeno. Deve-se considerar a administração oral de carvão ativado no caso de ingestão de quantidade potencialmente tóxica no intervalo de 1 (uma) hora.

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

III – DIZERES LEGAIS:

Registro M.S. nº 1.7817.0892
Farm. Responsável: Luciana Lopes da Costa - CRF-GO 2.757

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

SAC
0800 97 99 900

Registrado por: Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.
Rua Bonnard (Green Valley I) n° 980 - Bloco 12, Nível 3, Sala A - Alphaville Empresarial - Barueri - SP - CEP 06465-134 - C.N.P.J.: 61.082.426/0002-07

Fabricado por: Catalent Argentina SAIC
Buenos Aires - Argentina

Importado e embalado por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.
VPR 1 - Quadra 2-A - Módulo 4 - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-020

Anexo B
Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
19/04/2021	1489784/21-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/09/2020	2968237/20-1	11200 - MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência De Titularidade de Registro (Operação Comercial)	03/11/2020	Versão Inicial.	VP/VPS	Cápsula mole
26/04/2021	1597489/21-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/04/2021	1597489/21-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/04/2021	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	Cápsula mole
27/01/2022	XXXXXX	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/01/2022	XXXXXX	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/01/2022	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Cápsula mole