

Advil® 12h
(ibuprofeno)

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Comprimidos Revestidos de Liberação Prolongada
600 mg

Advil® 12h

ibuprofeno

APRESENTAÇÕES

Cartuchos com blisters de 6 e 12 comprimidos revestidos de liberação prolongada.
Caixa com 18 blisters de 2 comprimidos revestidos de liberação prolongada.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 600mg de ibuprofeno de liberação prolongada (200mg de Liberação Imediata / 400mg de Liberação Prolongada).

Excipientes (componentes não ativos): cera de carnaúba, dióxido de silício coloidal, amido de milho, croscarmelose sódica, hipromelose, celulose microcristalina, polidextrose, propilenoglicol, amido pré-gelatinizado, lauril sulfato de sódio, ácido esteárico, dióxido de titânio, macrogol, álcool isopropílico, corante branco, corante azul, azul de indigotina (FD&C n.º 2) e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Advil® 12h fornece alívio rápido e de longa duração para as seguintes dores, por até 12 horas:

- Dores de cabeça, incluindo cefaleia tensional e dor de enxaqueca;
- Alívio temporário de dores de leve a moderada intensidade, tais como: musculares (mialgia), nas articulações (artralgia), nas costas (lombalgia), de gripe e resfriados comuns, dor de dente e de extrações dentárias, e dor menstrual;
- Alívio de dores associadas a: inflamação da garganta, dor pós-traumática (contusão, hematomas), excesso de esforço físico, lesões leves oriundas da prática esportiva, entorses, distensões, tendinites.

Advil® 12h também está indicado para diminuição da febre com duração por mais de 6 horas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e a segurança de ibuprofeno (IBU) 200 mg e 400 mg na formulação de Liberação Imediata (LI) para o tratamento da dor e da febre estão bem estabelecidas. Duas revisões trazem informações abrangentes sobre a farmacocinética (PK) e farmacodinâmica (PD) da formulação de LI [Rainsord, 2009; Pierce, 2010].

O programa de desenvolvimento clínico para IBU 600 mg em comprimidos de liberação imediata (LI)/liberação prolongada (LP) consistiu em três estudos farmacocinéticos para investigar a disponibilidade de IBU 600 mg de LI/LP comparado com 3 doses consecutivas de IBU 200 mg (administradas a cada 4 horas), - vide Características Farmacológicas; dois estudos de eficácia (AK-09-07 e AK-10-13) e um estudo de rotulagem e uso real (B4371008 ou AK-10-11) – vide Reações Adversas.

Os dois estudos de eficácia (AK-09-07 e AK-10-13) foram realizados utilizando o modelo de dor dentária pós-cirúrgica. Nesse modelo, os indivíduos são recrutados para receber o medicamento em estudo após a extração cirúrgica de terceiros molares impactados. No Estudo AK-10-13, os pacientes tiveram pelo menos 2 terceiros molares extraídos, e no Estudo AK-09-07, os pacientes tiveram 1 ou 2 terceiros molares extraídos. Em ambos os estudos, pelo menos 1 dos molares extraídos apresentava impactação óssea mandibular parcial ou total. O modelo de dor dentária pós-cirúrgica é amplamente utilizado e demonstrou sensibilidade analgésica. Os resultados obtidos com este modelo foram favoravelmente comparados com aqueles de outros modelos de dor (como cirurgia geral, cirurgia gineco-obstétrica e bunionectomia) [Cooper, 2010] e, portanto, respaldam a possibilidade de generalizar a dor dentária para outros quadros de dor. A intensidade da dor acima de 12 horas após a extração do terceiro molar é consistente e bem caracterizada, proporcionando sensibilidade em comparação com o placebo e à capacidade de discriminar entre as doses analgésicas. [Cooper, 1976; Cooper, 1991].

Ambos os estudos, AK-09-07 (Estudo de Dose Única de Ibuprofeno 600 mg de LP na Dor de Dente) e AK-10-13 (Estudo de Dose Múltipla de Ibuprofeno 600 mg de LP na Dor de Dente), avaliando a eficácia e segurança para demonstrar que o Ibuprofeno 600 mg de LI/LP proporcionou um rápido início de analgesia, que se prolongou por pelo menos 12 horas. Dados agrupados até 12 horas dos 2 estudos de eficácia demonstram que foi alcançada uma eficácia analgésica significativa com Ibuprofeno 600 mg LI/LP, em comparação com placebo, para todos os parâmetros analisados, em todos os pontos no tempo, até 12 horas após a primeira dose e em todos os subgrupos analisados. Os principais desfechos são apresentados na tabela abaixo.

Principais desfechos nos estudos AK-09-07 e AK-10-13 em conjunto (Indivíduos ITT)

Desfecho	IBU 600 mg LI/LP (N=163)	Placebo (N=81)	d	Valor p	IC 95% (d)
	Média Ajust. (SE)	Média Ajust. (EP)			
SPRID 0-12 h	47,01(1,78)	9,78(2,43)	37,23	<0,001*	31,28, 43,18
Desfecho	Média Pond. (EP)	Média Pond. (EP)	d	Valor p	IC 95% (d)
Proporção que requer TR por 12 h	0,24 (0,04)	0,80 (0,04)	-0,56	<0,001*	-0,67, -0,44
Desfecho	Tempo Médio (h) ^a	Tempo Médio (h) ^a	HR	p-value	95% IC (HR)
Tempo para TR	>12	1,67	0,143	<0,001*	0,09, 0,22
Tempo para FPRC	0,48	>6	6,82	<0,001*	4,20, 11,06
Tempo para MR	1,02	>6	7,99	<0,001*	4,90, 13,01

*= Estatisticamente significativo no nível 0,05.

Abreviaturas: Ajust.=Ajustado; IC=Intervalo de Confiança; d= Diferença de tratamento com base nos meios ajustados/ponderados; FPRC = Primeiro Alívio Perceptível Confirmado por Alívio Significante; h=horas; HR=Taxa de Risco; IBU=Ibuprofeno; LI/LP=Liberção Imediata / Liberação Prolongada; ITT=Intenção de Tratar; mg=Miligramas(s); MR=Alívio Significante; N=Número total de indivíduos; TR=Terapia de Resgate; EP=Erro Padrão; SPRID= Soma da Pontuação de Alívio da Dor e da Diferença da Intensidade da Dor; Pond.=Ponderado.

Uso do método de Simon e Lee (1982)

Em resumo, os resultados derivados do programa de desenvolvimento clínico concluído até à data respaldam a eficácia e segurança do comprimido de Advil® 12h.

Referências Bibliográficas:

- Cooper SA, Beaver WT. A model to evaluate mild analgesics in oral surgery outpatients. Clin Pharmacol Ther 1976; 20:241-50.
- Cooper SA, Desjardins PJ. The value of the dental impaction pain model in drug development. Methods Mol Biol 2010; 617:175-90.
- Cooper SA. Single-dose analgesic studies: The upside and downside of assay sensitivity. In: Max MB, Portenoy RK, Laska, EM, editors. Advance in Pain Research and Therapy: The design of analgesic clinical trials. New York: Raven Press: 1991: p. 117-125.
- Pierce CA, Voss B. Efficacy and Safety of Ibuprofen and Acetaminophen in Children and Adults: A Meta-analysis and Qualitative Review. Ann Pharmacother 2010; 44:489-506
- Rainsford KD. Ibuprofen: Pharmacology, Efficacy and Safety. Inflammopharmacol 2009; 17:275-342.
- Study AK-09-07. Ibuprofen 600 mg Extended Release (ER) Single-Dose Dental Pain Study
- Study AK-10-13. A Multiple Dose Dental Pain Study of an Ibuprofen 600 mg Extended Release Caplet

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Cada comprimido revestido de 600mg de ibuprofeno possui uma dupla camada (200 mg de Liberação Imediata / 400 mg de Liberação Prolongada). A primeira camada se dissolve rapidamente para imediato alívio da dor. A segunda camada é liberada lentamente para proporcionar até 12 horas de alívio da dor.

3.1. Mecanismo de Ação

O ibuprofeno, assim como todos os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), é um medicamento analgésico, antipirético e anti-inflamatório [Insel, 1996]. Há fortes evidências que sustentam que o principal mecanismo de ação do ibuprofeno (como outros AINEs) está relacionado à diminuição da biossíntese das prostaglandinas [Nozu, 1978].

As prostaglandinas são compostos naturais derivados de ácidos graxos, amplamente distribuídos nos tecidos. Acredita-se que seja um fator comum de causa de dor, febre e inflamação. Acredita-se que as prostaglandinas sensibilizam os tecidos para mediadores causadores de dor e inflamação, como a histamina, a 5-hidroxitriptamina e as cininas. A enzima que catalisa a etapa responsável pela biossíntese das prostaglandinas é a endoperoxído-prostaglandina sintase, também conhecida como ciclooxigenase. Existem evidências significativas de que o principal mecanismo da ação analgésica/antipirética dos AINEs é a inibição da biossíntese das prostaglandinas [Moncada, 1979]. Outros efeitos farmacológicos, como lisossoma e estabilização da membrana plasmática, foram observados, porém a relevância potencial desses efeitos para a analgesia e antipirese induzidas pelo ibuprofeno não está esclarecida.

3.2. Farmacocinética

Absorção: O ibuprofeno é rápido e quase totalmente absorvido. Em adultos, o pico da concentração sérica é atingido em 1-2 horas. O alimento diminui a taxa, mas não a extensão da absorção [Adams, 1979].

Distribuição: O volume de distribuição em adultos após administração oral é de 0,1-0,2 L/kg [Davies, 1998].

Em concentrações terapêuticas, o ibuprofeno liga-se fortemente ao plasma humano total e ao sítio II da albumina purificada [Davies, 1998]. No caso de doses repetidas, não há acúmulo apreciável de ibuprofeno ou de seus metabólitos no plasma [Adams, 1979].

A excreção de ibuprofeno no leite materno após ingestão de um comprimido de 400 mg de ibuprofeno a cada 6 horas por cinco doses ficou abaixo do nível de detecção (isto é, 1 µg/mL) [Albert, 1984]. No entanto, um estudo posterior com um ensaio mais sensível mostrou que o ibuprofeno é rapidamente excretado no leite materno 30 minutos após a ingestão oral de 400 mg de ibuprofeno numa concentração de 13 ng/mL. Foi determinada a proporção de leite: plasma de 1:126 e a exposição de um lactente foi calculada como sendo aproximadamente 0,0008% da dose materna [Walter, 1997]. Não se sabe se o ibuprofeno atravessa a placenta.

Metabolismo: O ibuprofeno é uma mistura racêmica de ibuprofeno R(-) e ibuprofeno S(+). O ibuprofeno R(-) sofre extensa conversão enantiomérica para S-(+) ibuprofeno em humanos, com uma média entre 53% e 65% [Rudy, 1995]. Acredita-se que o ibuprofeno S-(+) seja o enantiômero farmacologicamente mais ativo. No plasma e na urina foram identificados dois metabólitos principais, o ácido 2-[4-(2-carboxipropil) fenil] propiônico e o ácido 2-[4-(2-hidroxi-2-metilpropil) propiônico [Mills, 1973]. Os metabólitos 1-hidroxi-ibuprofeno e 3-hidroxi-ibuprofeno também foram encontrados na urina em concentrações muito pequenas [Giachetti, 1985; Brooks, 1974]. O citocromo P450 (CYP) 2C9 foi identificado como o mais importante catalisador para a formação de todos os metabólitos oxidativos de R(-) e S-(+) ibuprofeno [Leeman, 1993]. Cerca de 80% de uma dose é recuperada na urina, principalmente como carboximetabólitos e hidroximetabólitos conjugados [Davies, 1998]. Em ratos, o ibuprofeno não parece induzir a formação de enzimas metabolizantes [Mills, 1973].

Excreção: A meia-vida plasmática do ibuprofeno em adultos é de 1,5-2,0 horas [Dollery, 1991]. Os fármacos originais e seus metabólitos são excretados principalmente na urina; bile e fezes são rotas de eliminação relativamente menos significantes. A recuperação total na urina é entre 70% e 90% da dose administrada em 24 horas [Davies, 1998].

Não há evidência de um metabolismo ou eliminação diferenciada de ibuprofeno em idosos. Uma avaliação farmacocinética do ibuprofeno em indivíduos idosos (65 a 78 anos) em comparação com indivíduos adultos jovens (22 a 35 anos) constatou que não havia diferença clinicamente significativa nos perfis cinéticos do ibuprofeno para essas faixas etárias [Albert, 1984]. Além disso, não houve diferença estatisticamente significativa entre as duas populações no padrão de excreção urinária da droga e seus principais metabólitos.

Referências Bibliográficas:

- Adams SS, Buckler JW: Ibuprofen and flurbiprofen. Clinics Rheum Dis 1979; 5: 359-379.
- Albert KS, Gernaat RN: Pharmacokinetics of ibuprofen. Am J Med 1984; 77: 40-46.
- Albert KS, Gillespie WR, Wagner JG, Pau A, Lockwood GF: Effects of age on the clinical pharmacokinetics of ibuprofen. Am J Med 1984; 77: 47-50.
- Brooks CJW, Gilbert MT: Studies of urinary metabolites of 2-(4-isobutylphenyl) propionic acid by gas-liquid chromatography-mass spectrometry (GC-MS). J Chromatogr 1974; 99: 541-551.
- Davies NM: Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years. ClinPharmacokinet 1998; 34: 101-154.
- Dollery C: Ibuprofen. In Therapeutic Drugs, 1st ed, Churchill Livingstone, 11-14. 1991.
- Giachetti C, Zanol G, Canali S: Topical administration of ibuprofen in man. Simultaneous determination of the drug and its metabolites in urine by high resolution gas chromatography. J High Res ChromatogrCommun 1985; 8: 465-468.
- Insel, PA. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In MolinoffPB, RuddonRW, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill, 1996: 617-657.
- Leeman TD, Tanson C, Bonnabry C, Dayer P: A major role for cytochrome P450TB (CYP2C subfamily) in the actions of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Drugs ExpClin Res 1993; 19: 189-195.
- Mills RFN, Adams SS, Cliffe EE, et al: The metabolism of ibuprofen. Xenobiotica 1973; 3(9):589.
- Moncada S, Vane JR: Mode of action of aspirin-like drugs. Intern Med 1979; 24: 1-22.
- Nozu K: Flurbiprofen: Highly potent inhibitor of prostaglandin synthesis. BiochimBiophysActa 1978; 529: 493-496.
- Rudy AC, Knight PM, Brater DG, Hall SD: Enantioselective disposition of ibuprofen in elderly persons with and without renal impairment. J PharmacolExpTher 1995; 273: 88-93.
- Walter K, Dilger C: Ibuprofen in human milk. Br J Pharmacol 1997; 44: 211-212.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- hipersensibilidade e/ou alergia ao ibuprofeno ou a qualquer outro componente da fórmula;
- hipersensibilidade e/ou alergia ao ácido acetilsalicílico;
- hipersensibilidade e/ou alergia a qualquer outro anti-inflamatório não esteroide (AINE);
- apresentar ou ter histórico de úlcera gastrointestinal ou sangramento gastrointestinal;
- não deve ser usado durante os últimos 3 meses de gravidez.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advil® 12h deve ser recomendado com cautela em pacientes que tenham asma, doença cardíaca, cirrose hepática, hipertensão e doença renal.

Tomar este medicamento por muito tempo pode aumentar o risco de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

O uso deve ser interrompido caso o paciente apresente uma reação alérgica grave ou qualquer outra reação indesejável, como vermelhidão, bolhas ou rash cutâneo.

Os efeitos colaterais podem ser minimizados se o medicamento for administrado em sua dose correta e seu uso não for contínuo.

Precauções em populações especiais

Uso em Idosos

Advil® 12h deve ser recomendado com cautela em pacientes idosos

Gravidez e Lactação

Advil® 12h deve ser recomendado com cautela em gestantes e lactantes

Não deve ser usado durante os últimos 3 meses de gravidez.

Esse medicamento se enquadra na categoria B. Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. A paciente deve informar imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. A paciente deve informar imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Advil® 12h deve ser recomendado com cautela em pacientes em uso de outros medicamentos como AINEs e anticoagulantes.

O ibuprofeno pode diminuir os benefícios do ácido acetilsalicílico quando este é usado nos casos de infarto e acidente vascular cerebral.

Recomenda-se precaução quando do uso concomitante do ibuprofeno com inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRS), pelo risco aumentado de sangramento gastrointestinal.

Recomenda-se precaução quando do uso concomitante do ibuprofeno com lítio devido ao aumento da concentração plasmática de lítio.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, válido por 100 dias.

Advil® 12h se apresenta como comprimido revestido branco e é gravado com uma tinta azul em uma das faces.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tomar um comprimido, por via oral, a cada 12 horas, não excedendo dois comprimidos (1.200 mg) em um período de 24 horas.

Não usar por mais de três dias para febre ou dez dias para alívio de dor. Não tomar mais do que a quantidade recomendada ou mais de um comprimido por vez.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os seguintes efeitos colaterais podem estar associados ao uso de ibuprofeno e estão relacionados na respectiva classe de sistema de órgãos do corpo:

Distúrbios no sistema linfático e sanguíneo: agranulocitose, anemia, anemia aplástica, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia.

Distúrbios cardíacos: insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e "angina pectoris".

Distúrbios de audição e labirinto: zumbido e vertigem.

Distúrbios oculares: distúrbios visuais.

Distúrbios gastrointestinais: dor abdominal, distensão abdominal, doença de Crohn, colite, constipação, diarreia, dispepsia, flatulência, gastrite, hemorragia gastrointestinal, perfuração gastrointestinal, ulcera gastrointestinal, hematêmese, melena, ulceração da boca, náusea, dor abdominal superior e vômito.

Distúrbios gerais e condições no local de administração: edema, inchaço e edema periférico.

Distúrbios hepatobiliares: distúrbio hepático, função hepática anormal, hepatite, icterícia.

Distúrbios do sistema imune: hipersensibilidade, reação anafilática.

Infecções e infestações: meningite e meningite asséptica.

Investigações: redução do hematócrito e da hemoglobina.

Distúrbios do sistema nervoso: tonturas, cefaleia, acidente vascular cerebral.

Distúrbios psiquiátricos: nervosismo.

Distúrbios urinário e renal: hematúria, nefrite intersticial, falência renal, síndrome nefrótica, proteinúria e necrose papilar renal.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino: asma, broncoespasmo, dispnéia e sibilância.

Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos: edema angioneurótico, dermatite bolhosa, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme, edema facial, rash cutâneo), rash maculo-papular, prurido, púrpura, Síndrome de Stevens-Johnson e urticária.

Distúrbios vasculares: hipertensão.

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

Reações Adversas ao Medicamento nos Estudos Clínicos

Nenhum dos eventos adversos (EAs) relatados nos estudos clínicos de IBU 600 mg LI/LE (inclusive estudos farmacocinéticos e estudos de eficácia) sugeriram qualquer preocupação significativa.

Uma vez que os estudos clínicos são realizados em condições muito específicas, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos podem não refletir as taxas observadas na prática e não devem ser comparadas às taxas dos estudos clínicos de outro medicamento. As informações sobre reações adversas medicamentosas de estudos clínicos são úteis para identificar eventos adversos relacionados com o fármaco e para aproximar as taxas.

No conjunto de dados agrupados para os Estudos AK-09-07 e AK-10-13, foi relatado um total de 47 EAs por qualquer causa para 31 indivíduos (38,3%) no grupo placebo, tendo sido relatado um total de 30 EAs por qualquer causa para 19 indivíduos (11,7%) no grupo de tratamento IBU 600mg LI/LE. Foram registrados EAs graves por qualquer causa apenas para 2 pacientes (2,5%) no grupo placebo (2 EAs: Náuseas e Cefaleia) e 1 paciente (0,6%) no grupo tratado com IBU 600mg LI/LE (3 EAs: Sensação de queimação na pele, Prurido e Dor na pele).

Os EAs por qualquer causa mais comuns ($\geq 2\%$ em qualquer grupo de tratamento) relatados nos dois estudos de eficácia controlados por placebo são apresentados na Classe de Sistema de Órgãos (SOC) na tabela abaixo. As SOC's mais comumente afetadas ($\geq 10\%$ dos pacientes em ambos os grupos de tratamento) foram os Transtornos Gastrointestinais e os Distúrbios do Sistema Nervoso. A diferença na incidência global de eventos adversos entre os grupos tratados deveu-se principalmente a um maior número de eventos adversos reportados de transtornos gastrointestinais e distúrbios do sistema nervoso no grupo placebo em comparação com o grupo de tratamento IBU 600mg LI/LE.

Eventos Adversos decorrentes do Tratamento por SOC e TP (Todas as Causas) que Ocorreram em $\geq 2\%$ dos Indivíduos em qualquer Grupo de Tratamento – Estudos de Eficácia AK-09-07 e AK-10-13 em Conjunto.

Eventos Adversos por SOC e TP	Número de Indivíduos (%)	
	Placebo N=81	IBU 600mg LI/LE N=163
Qualquer EA	31 (38,3)	19 (11,7)
Transtornos gastrointestinais	18 (22,2)	7 (4,3)
Náusea	16 (19,8)	7 (4,3)
Vômito	11 (13,6)	3 (1,8)
Transtornos do sistema nervoso	12 (14,8)	11 (6,7)
Tontura	2 (2,5)	2 (1,2)
Dor de cabeça	10 (12,3)	7 (4,3)
Transtornos vasculares	2 (2,5)	0
Rubor	2 (2,5)	0

Abreviaturas: EA=Evento Adverso; IBU=Ibuprofeno; TP=Termo Preferido; SOC=Classe de Sistema de Órgãos

Estudo sobre o Uso na Prática:

O estudo B4371008 (também conhecido como Estudo AK-10-11) foi um estudo de auto-seleção e conformidade conduzido para avaliar até que ponto os consumidores selecionam e usam apropriadamente o produto IBU 600 mg LI/LE e cumprem suas instruções de dosagem.

Foi relatado um total de 247 EAs em 163/405 (40,2%) indivíduos. Os EAs mais comumente relatados ($\geq 2\%$) foram nasofaringite (14,6%), dor de dente (6,4%), dor nas costas (3,7%), mialgia (3,0%) e dor de cabeça (2,5%). A maioria dos EAs foram leves e considerados pelo investigador como não relacionados à medicação do estudo.

Dezenove indivíduos (4,7%) relataram EAs relacionados ao tratamento. Os EAs relacionados ao tratamento relatados com maior frequência (> 1 indivíduo) foram dor abdominal superior (1,2%); tontura (1,0%); desconforto abdominal, dispepsia e diarreia (0,5% cada). Os EAs relacionados com o tratamento, classificados na SOC como desordens gastrointestinais, incluíram dor abdominal, superior (1,2%); desconforto abdominal, diarreia e dispepsia (0,5% cada); e constipação e flatulência (0,2% cada). Os EAs relacionados ao tratamento, classificados de acordo com a SOC como do Sistema Nervoso, incluíram tontura (1,0%) e disgeusia (0,2%). Não houve relatos de EAs relacionados ao tratamento que seriam classificados como perfuração, ulceração, hemorragia ou obstrução gastrointestinal conforme Consulta Padronizada do MedDRA. O tipo e frequência de EAs relatados foram semelhantes em usuários normais e de uso frequente. É importante ressaltar que nenhum participante que foi considerado um "usuário excessivo" de acordo com o desfecho primário relatou qualquer EA relacionado ao tratamento.

Não houve relato de óbitos durante a realização deste estudo. Durante o estudo foi relatado um evento adverso grave de infecção pleural; porém não foi considerado pelo investigador como relacionado à medicação do estudo.

Três indivíduos (0,7%) foram excluídos devido a EAs como desconforto abdominal, disgeusia e mialgia (1 paciente), constipação e tontura (1 paciente) e dor abdominal superior (1 paciente). Todos os eventos foram leves, exceto no caso da dor abdominal, que foi de gravidade moderada. Todos os eventos, exceto o de mialgia, foram considerados relacionados à medicação do estudo.

Quatro indivíduos excederam as doses de 1800 mg/dia de IBU LI/LE 600 mg, dos quais apenas 1 apresentou um EA de nasofaringite leve, que o investigador considerou não relacionada ao uso do produto.

Com base nos resultados de auto-seleção, conformidade e segurança deste estudo, é provável que os consumidores selecionem e usem adequadamente os comprimidos IBU 600 mg LI/LE e sigam as instruções de dosagem (ou seja, 1 comprimido a cada 12 horas, sem exceder 2 comprimidos por dia).

10 – SUPERDOSE

Em caso de superdosagem, a pessoa poderá apresentar: vertigem, dor abdominal, náusea, vômitos, função hepática anormal, hipercalemia, acidose metabólica, tontura, sonolência, dor de cabeça, perda de consciência, convulsão, disfunção renal, dispneia, depressão respiratória e hipotensão.

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

DIZERES LEGAIS

MS - 1.0107.0346

Farmacêutica Responsável: Mariângela Machado Serrano Fernandes - CRF/RJ nº 5516

Registrado e Importado por:

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Estrada dos Bandeirantes, 8464
Rio de Janeiro - RJ - Brasil.
CNPJ 33.247.743/0001-10

Fabricado por:

Wyeth Pharmaceuticals Company
Guayama - Porto Rico, E.U.A.

Embalado por:

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Estrada dos Bandeirantes, 8464
Rio de Janeiro – RJ – Brasil

SAC (08000 021 1529)
sac.consumo@gsk.com
www.gsk.com.br

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



ADV12H COM REV PS 04

Histórico de alteração da bula – Advil 12H (ibuprofeno 600 mg)

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 da bula	Versões VP/VPS	Apresentações relacionadas
12/04/2021	-	10458 - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	09/11/2020 12/04/2021	3945928/20-4 1393804/21-5	1200 - MEDICAMENTO NOVO – SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (OPERAÇÃO COMERCIAL) 11017 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem primária do medicamento	11/01/2021 Implementação Imediata	- APRESENTAÇÕES: detalhamento das apresentações comercializadas - COMPOSIÇÃO/COMO FUNCIONA ESTE MEDICAMENTO?: Adequações textuais. - DIZERES LEGAIS: Alteração do Local de Embalagem Primária e Secundária/Alteração das Informações de Detentor de Registro	VP/VPS	- 600 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC/PE TRANS X 6 - 600 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC/PE TRANS X 12 - 600 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC/PE TRANS X 18