

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ibuprofen B. Braun 200 mg soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție conține ibuprofen 4 mg.

Fiecare flacon de 50 ml conține ibuprofen 200 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare ml de soluție conține clorură de sodiu 9,10 mg (sodiu 3,58 mg).

Fiecare flacon de 50 ml conține clorură de sodiu 455 mg (sodiu 179 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă.

Soluție perfuzabilă limpede și incoloră până la galben pal, fără particule solide.

pH: 6,8-7,8

Osmolaritate: 310- 360 mOsm/l

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ibuprofen B. Braun 200 mg soluție perfuzabilă este indicat pentru adolescenți și copii cu greutatea corporală peste 20 kg cu vârsta mai mare sau egală cu 6 ani și pentru tratamentul simptomatic pe termen scurt al durerii acute moderate, precum și pentru tratamentul simptomatic pe termen scurt al febrei, atunci când administrarea pe cale intravenoasă este justificată clinic, în condițiile în care administrarea pe alte căi nu este posibilă.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Reacțiile adverse pot fi minimizate prin utilizarea celei mai mici doze eficiente, pe cea mai scurtă durată necesară pentru a controla simptomele (vezi pct. 4.4).

Utilizarea trebuie limitată la situațiile în care administrarea pe cale orală nu este adecvată. Pacienții trebuie trecuți la terapia cu administrare orală cât mai curând posibil.

Acest medicament este indicat pentru cea mai scurtă perioadă necesară. Tratamentul nu trebuie să depășească 3 zile.

Trebuie menținută o hidratare adecvată a pacientului, pentru a minimiza riscul de posibile reacții adverse la nivel renal.

Doza recomandată de ibuprofen la copii și adolescenți, depinde de greutatea corporală sau vârstă. În general doza zilnică recomandată este de 20 până la 30 mg/kg greutate corporală împărțite în trei sau patru doze unice (5-10 mg/kg):

Copii cu greutatea corporală cuprinsă între 20 kg – 29 kg (6-9 ani): 200 mg de ibuprofen de 3 ori pe zi fără să se depășească doza maximă zilnică de 600 mg.

Copii cu greutatea corporală cuprinsă între 30 kg – 39 kg (10-11 ani): 200 mg de ibuprofen administrat până la de 4 ori pe zi fără a se depăși doza maximă zilnică de 800mg.

Adolescenții cu greutatea corporală mai mare sau egală cu 40 kg (12-17 ani): 200 până la 400 mg ibuprofen de 3 ori pe zi fără a depăși doza maximă zilnică de 1200 mg.

Nu este recomandată utilizarea la copii cu greutatea sub 20 kg sau cu vârsta mai mică de 6 ani.

Intervalul de dozare relativ trebuie ales în conformitate cu simptomatologia și cu doza zilnică maximă. Intervalul dintre doze nu trebuie să fie mai mic de 6 ore. Doza zilnică maximă recomandată nu trebuie depășită.

Insuficiența renală

Trebuie luate măsuri de precauție atunci când AINS sunt utilizate la pacienți cu insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, doza inițială trebuie redusă și trebuie menținută la cea mai mică valoare posibilă, pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor, iar funcția renală trebuie monitorizată. Acest medicament este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3).

Insuficiența hepatică

Trebuie luate măsuri de precauție atunci când AINS sunt utilizate la acest grup de pacienți, cu toate că nu au fost observate diferențe în ceea ce privește profilul farmacocinetic. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, tratamentul va fi început cu doză redusă și doza va fi menținută la cea mai mică valoare posibilă, pentru cea mai scurtă perioadă necesară, pacienții trebuind monitorizați atent. Acest medicament este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Mod de administrare:

Pentru administrare intravenoasă.

Acest medicament trebuie administrat numai de către personal calificat din domeniul sănătății într-un mediu în

care este disponibil echipament adecvat (în timpul tratamentului).

Administrarea soluției trebuie să se facă sub forma unei perfuzii intravenoase, cu durată de peste 30 minute.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, la alte AINS sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Antecedente de bronhospasm, astm bronșic, rinită, angioedem sau urticarie asociate cu administrarea de acid acetilsalicilic (ASA) sau alte medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS)
- Afecțiuni care implică o tendință crescută la sângerare sau sângerare activă, de exemplu trombocitopenie
- Ulcer gastroduodenal activ/ hemoragie activă sau antecedente de ulcer gastroduodenal activ/ hemoragie activă (două sau mai multe episoade distincte și dovedite de ulcerare sau sângerare)
- Antecedente de sângerare sau perforare gastrointestinală legate de terapia anterioară cu AINS
- Sângerare cerebrovasculară sau altă sângerare activă
- Insuficiență hepatică sau renală severă
- Insuficiență cardiacă congestivă (clasa IV NYHA)
- Deshidratare severă (determinată de vărsături, diaree sau aport insuficient de lichide)
- Sarcină aflată în ultimul trimestru (vezi pct. 4.6)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacțiile adverse pot fi minimizate prin utilizarea celei mai mici doze eficiente, pe cea mai scurtă durată necesară pentru a controla simptomele (vezi pct. 4.8).

Trebuie evitată utilizarea ibuprofen concomitent cu alte AINS, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxigenază-2 (coxibi).

Riscuri gastrointestinale:

Sângerarea gastrointestinală, ulcerarea și perforația cu potențial letal au fost raportate în cursul tratamentului cu toate tipurile de AINS, cu sau fără simptome de avertizare sau episoade anterioare de evenimente gastrointestinale grave.

Riscul de sângerare, ulcerare și perforare GI este mai mare la doze mari de AINS, în cazul pacienților cu antecedente de ulcer, mai ales dacă prezintă complicații cu hemoragie sau perforare (vezi pct. 4.3). Acești pacienți trebuie să înceapă tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă. La acești pacienți trebuie luată în considerare asocierea terapiei cu medicamente cu efect protector (de exemplu misoprostol sau inhibitori de pompă de protoni), acest lucru fiind valabil și în cazul pacienților care necesită tratament concomitent cu doze scăzute de acid acetilsalicilic (ASA) sau cu alte medicamente care au probabilitatea de a crește riscul gastrointestinal (vezi mai jos și pct. 4.5).

Pacienții cu antecedente de toxicitate GI trebuie să raporteze orice simptome abdominale neobișnuite (în special sângerare GI), mai ales în etapele inițiale ale tratamentului.

Se recomandă precauție la pacienții tratați concomitent cu medicamente care ar putea mări riscul de ulcerare sau sângerare, precum corticosteroizi cu administrare orală, anticoagulante precum warfarina, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei sau medicamente cu efect antiplachetar precum acidul acetilsalicilic (ASA) (vezi pct. 4.5).

Când apare sângerarea sau ulcerarea GI la pacienții tratați cu ibuprofen, trebuie să se renunțe la tratament (vezi pct. 4.3).

AINS trebuie administrate cu atenție la pacienții cu antecedente de boală gastrointestinală (colită ulcerativă, boală Crohn), deoarece starea lor se poate agrava (vezi pct. 4.8).

Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare:

Studiile clinice sugerează faptul că administrarea ibuprofenului, în special în doze mari (2400 mg/zi) se poate asocia cu un risc ușor crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral). Per ansamblu, studiile epidemiologice nu sugerează faptul că administrarea de doze mici de ibuprofen (de exemplu, ≤ 1200 mg/zi) este asociată cu un risc crescut de evenimente trombotice arteriale.

Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată terapeutic, insuficiență cardiacă congestivă (NYHA II-III), boală cardiacă ischemică cunoscută, boală arterială periferică și/ sau boală cerebrovasculară trebuie tratați cu ibuprofen numai după o atentă evaluare a situației și dozele mari trebuie evitate.

O evaluare atentă trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului de lungă durată la pacienții cu factori de risc pentru evenimente cardiovasculare (de exemplu, hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat).

Reacții cutanate severe:

Reacții cutanate grave, unele dintre ele letale, incluzând dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică, au fost raportate foarte rar în asociere cu utilizarea de AINS (vezi pct. 4.8).

Pacienții par a fi expuși celui mai mare risc de astfel de reacții la scurt timp după inițierea tratamentului, debutul reacției survenind, în majoritatea cazurilor, în prima lună de tratament. Au fost raportate cazuri de pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) în asociere cu medicamentele care conțin ibuprofen. Tratamentul cu ibuprofen trebuie întrerupt la prima apariție a semnelor și simptomelor de reacții cutanate severe, cum ar fi erupții cutanate, leziuni ale mucoaselor sau la oricare alt semn de hipersensibilitate.

Insuficiență hepatică sau renală sau deshidratare:

Ibuprofenul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de boală hepatică sau renală și, în mod special, în cursul tratamentului concomitent cu diuretice, întrucât inhibitorii de prostaglandine pot cauza retenție de lichid și afectare a funcției renale. La acești pacienți, ibuprofenul trebuie administrat la cea mai mică doză posibilă, iar funcția renală a pacientului trebuie monitorizată cu regularitate.

La copii și adolescenți deshidratați există un risc de insuficiență renală. În caz de deshidratare, se va asigura un aport de lichide suficient. Se recomandă o deosebită precauție în cazul pacienților deshidratați, de exemplu din cauza diareei, întrucât deshidratarea poate fi un factor declanșator pentru apariția insuficienței renale.

Utilizarea regulată a analgezicelor, în special a asocierilor de mai multe substanțe analgezice diferite, poate determina leziuni renale și risc de insuficiență renală (nefropatie determinată de analgezice). Acest risc este mai mare la pacienții cu insuficiență renală, insuficiență cardiacă, disfuncție hepatică și la cei care urmează tratament concomitent cu diuretice sau inhibitor ai ECA. După întreruperea tratamentului cu AINS, pacientul revine de obicei la starea de dinainte de tratament.

La fel ca în cazul altor AINS, ibuprofenul poate cauza creșteri ușoare și tranzitorii ale unora dintre parametrii funcției hepatice, precum și creșteri semnificative ale valorilor serice ale transaminazelor. Dacă există o

creștere semnificativă a acestor parametri, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.3).

Reacții anafilactoidice:

Ca practică standard în cursul perfuziei intravenoase, se recomandă monitorizarea atentă a pacientului, în special la începutul perfuziei, pentru a detecta orice reacție anafilactică provocată de substanța activă sau de excipienți.

Reacțiile de hipersensibilitate acute și severe (de exemplu, șocul anafilactic) sunt observate foarte rar. La primele semne de reacție de hipersensibilitate în urma administrării de Ibuprofen B. Braun 200 mg soluție perfuzabilă, tratamentul trebuie oprit și trebuie instituit un tratament simptomatic. Trebuie să se instituie măsurile clinice necesare, în funcție de simptome, de către personalul specializat.

Tulburări respiratorii:

Este necesară precauție atunci când acest medicament este administrat la pacienți care au, în prezent sau în antecedente, astm bronșic, rinită cronică sau boli alergice, întrucât s-a raportat că AINS cauzează bronhospasm, urticarie sau angioedem la acești pacienți.

Efecte hematologice:

Ibuprofenul poate inhiba temporar funcția plachetelor sanguine (agregarea trombocitelor), determinând creșterea timpului de sângerare și a riscului de hemoragie.

Ibuprofenul trebuie utilizat numai cu deosebită precauție la pacienții tratați cu ASA pentru inhibarea agregării plachetare (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Prin urmare, pacienții cu tulburări de coagulare sau cei care sunt supuși intervențiilor chirurgicale trebuie monitorizați.

Este necesară o vigoare medicală deosebită în cazul utilizării la pacienți aflați imediat după o intervenție chirurgicală majoră.

În cursul administrării prelungite de ibuprofen, este necesară verificarea regulată a parametrilor funcției hepatice, funcției renale, precum și a hemoleucogramei.

Utilizarea ibuprofenului trebuie să se facă numai după evaluarea strictă a raportului beneficiu/ risc la pacienții cu tulburare congenitală a metabolismului porfirinei (de exemplu, porfirie acută intermitentă).

În cazul utilizării AINS, consumul concomitent de alcool poate exacerba reacțiile adverse asociate substanței active, în special cele care privesc tractul gastrointestinal sau sistemul nervos central.

Este necesară precauție în cazul pacienților cu anumite afecțiuni, care pot fi agravate:

- La pacienții care dezvoltă reacții alergice la alte substanțe, întrucât la acești pacienți există un risc crescut de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate în cazul utilizării acestui medicament.
- La pacienții diagnosticați cu febra fânului, polipi nazali sau boli respiratorii obstructive cronice, deoarece la acești pacienți există un risc mai mare de apariție a reacțiilor alergice. Acești pacienți pot prezenta crize de astm bronșic (așa-numitul astm bronșic indus de analgezice), edem Quincke sau urticarie.

Meningită aseptică:

Au fost raportate unele cazuri de meningită aseptică asociate cu utilizarea ibuprofenului la pacienți cu lupus eritematos sistemic (LES). Deși are o probabilitate mai mare de apariție la pacienți cu LES și boli de țesut conjunctiv asociate, meningita aseptică a fost raportată și la unii pacienți care nu aveau nicio boală cronică preexistentă. Prin urmare, acest lucru trebuie luat în considerare la administrarea acestui tratament (vezi pct. 4.8).

Efecte oftalmologice:

În cazul utilizării ibuprofenului pe cale orală au fost raportate cazuri de vedere încețoșată sau diminuată, scotoame și modificări ale percepției culorilor. În cazul în care pacientul prezintă astfel de probleme, tratamentul cu ibuprofen trebuie întrerupt și pacientul trebuie trimis la un consult oftalmologic, care să includă testarea câmpului vizual central și a percepției culorilor.

Altele:

Utilizarea prelungită a medicamentelor antialgice poate cauza cefalee, care nu trebuie tratată cu doze crescute de medicament.

În mod excepțional, varicela poate cauza complicații infecțioase grave la nivelul pielii și țesuturilor moi. Până în prezent, rolul contributiv al AINS în agravarea acestor infecții nu poate fi exclus. Prin urmare, se recomandă evitarea administrării cu Ibuprofen B. Braun 200 mg soluție perfuzabilă în caz de varicelă.

Mascarea simptomelor infecțiilor preexistente

Ibuprofenul poate masca simptomele unei infecții, ceea ce poate duce la inițierea cu întârziere a unui tratament corespunzător și, prin urmare, la agravarea efectelor infecției. Acest lucru a fost observat în cazul pneumoniei comunitare dobândite de etiologie bacteriană și al complicațiilor bacteriene ale varicelei. Când ibuprofenul se administrează pentru febră sau pentru ameliorarea durerii asociate unei infecții, se recomandă monitorizarea infecției. În cazul administrării în afara cadrului spitalicesc, pacientul trebuie să solicite consult medical dacă simptomele persistă sau se agravează.

Interferență cu testele de laborator:

- timpul de sângerare (poate fi prelungit timp de o zi după întreruperea tratamentului)
- glicemia (poate scădea)
- clearance-ul creatininei (poate scădea)
- hematocritul sau hemoglobina (pot scădea)
- concentrațiile plasmatiche ale azotului ureic, creatininei și potasiului (pot crește)
- testele pentru evaluarea funcției hepatice: valori serice crescute ale transaminazelor

Atenționări / precauții speciale referitoare la excipienți:

Acest medicament conține sodiu 179 mg per flacon, echivalent cu 9 % din doza maximă de 2 g de sodiu recomandată de OMS pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Alte AINS, inclusiv inhibitori ai COX-2 și salicilați:

Ca urmare a efectelor sinergice, administrarea concomitentă a două sau mai multe AINS poate crește riscul de ulcere și sângerări gastrointestinale. Prin urmare, trebuie evitată administrarea concomitentă a ibuprofenului cu alte AINS (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă de ibuprofen și acid acetilsalicilic nu este, în general, recomandată din cauza potențialului de accentuare a reacțiilor adverse.

Datele experimentale sugerează faptul că ibuprofenul poate inhiba competitiv efectul dozelor mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare, atunci când medicamentele sunt administrate concomitent. Cu toate că există incertitudini legate de extrapolarea acestor date la situația clinică, nu se poate exclude posibilitatea ca utilizarea regulată de ibuprofen, pe termen lung, să reducă efectul cardioprotector al dozelor mici de acid acetilsalicilic. Administrarea ocazională de ibuprofen nu este considerată a fi asociată cu probabilitatea apariției unui efect clinic relevant (vezi pct. 5.1).

Litiu:

Administrarea concomitentă de ibuprofen cu medicamente care conțin litiu poate crește litemia. Este necesară verificarea concentrației plasmatice a litiului.

Glicozide cardiace (Digoxină):

AINS pot exacerba insuficiența cardiacă, pot reduce rata de filtrare glomerulară și pot crește concentrațiile plasmatice ale glicozidelor cardiace. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale digoxinei.

Fenitoină:

Concentrațiile plasmatice ale fenitoinii pot fi crescute în cazul tratamentului concomitent cu ibuprofen și astfel, riscul de toxicitate poate crește.

Antihipertensive (Diuretice, inhibitori ai ECA, medicamente blocante ale receptorilor beta- adrenergici și antagoniști ai angiotensinei II):

Diureticele și inhibitorii ECA pot crește nefrotoxicitatea AINS. AINS pot reduce efectul diureticelor și al altor medicamente antihipertensive, inclusiv al inhibitorilor ECA și al beta blocantelor. La pacienții cu funcție renală redusă (de exemplu, pacienți deshidratați), administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA sau a unui antagonist de angiotensină II cu un inhibitor de ciclooxigenază poate duce la deteriorarea suplimentară a funcției rinichilor, până la insuficiență renală acută. În mod normal, aceasta este reversibilă. Prin urmare, astfel de administrări concomitente trebuie utilizate numai cu prudență. Pacienții vor fi instruiți să consume o cantitate suficientă de lichide. Funcția renală trebuie monitorizată după începerea terapiei concomitente și apoi periodic.

Administrarea concomitentă de ibuprofen și inhibitori ai ECA poate determina hiperkaliemie.

Diuretice care economisesc potasiul:

Utilizarea concomitentă poate determina hiperkaliemie (se recomandă verificarea potasemiei).

Captopril:

Studii experimentale au indicat faptul că ibuprofenul contracarează efectul captoprilului de creștere a excreției de sodiu.

Corticosteroizi:

Risc crescut de ulcerare sau sângerare gastrointestinală (vezi pct. 4.4).

Medicamente antiplachetare (de exemplu, clopidogrel și ticlopidină) și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS):

Risc crescut de sângerare gastrointestinală (vezi pct. 4.4). AINS nu trebuie administrate concomitent cu ticlopidina din cauza riscului de efect aditiv în inhibarea funcției plachetare.

Metotrexat:

AINS inhibă secreția tubulară a metotrexatului și pot avea loc anumite interacțiuni metabolice, care duc la scăderea clearance-ului metotrexatului. Administrarea ibuprofenului în decurs de 24 ore înainte sau după administrarea de metotrexat poate determina concentrații plasmatiche crescute ale metotrexatului și poate crește efectul toxic al acestuia. Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a AINS și a dozelor mari de metotrexat. De asemenea, trebuie luat în considerare riscul potențial de interacțiuni în cazul tratamentului concomitent cu doze mici de metotrexat, în special la pacienții cu disfuncție renală. În timpul tratamentului concomitent, trebuie monitorizată funcția renală.

Ciclosporină:

Riscul de lezare a rinichiului de către ciclosporină crește la administrarea concomitentă a anumitor medicamente antiinflamatoare non-steroidiene. Acest efect nu poate fi exclus nici în cazul administrării concomitente a ciclosporinei cu ibuprofen.

Anticoagulante:

AINS pot mări efectul anticoagulantelor, precum warfarina (vezi pct. 4.4). În cazul unui tratament concomitent, se recomandă monitorizarea coagulogramei.

Sulfoniluree:

AINS pot crește efectul hipoglicemiant al sulfonilureelor. În cazul unui tratament concomitent, se recomandă monitorizarea glicemiei.

Tacrolimus:

Risc crescut de nefrotoxicitate.

Zidovudină:

Există dovezi care sugerează prezența unui risc crescut de hemartroze și hematom la pacienții cu hemofilie, HIV-pozitivi, tratați concomitent cu zidovudină și ibuprofen. Pe durata administrării concomitente de zidovudină și AINS, poate crește riscul de hemotoxicitate. Se recomandă efectuarea hemoleucogramei după 1-2 săptămâni de la inițierea utilizării concomitente.

Probenecid și sulfpirazonă:

Medicamentele care conțin probenecid sau sulfpirazonă pot prelungi excreția ibuprofenului.

Antibiotice chinolone:

Datele provenite de la animale indică faptul că AINS pot crește riscul convulsiilor asociate cu administrarea de antibiotice chinolone. Pacienții tratați concomitent cu AINS și chinolone pot prezenta un risc crescut de apariție a convulsiilor.

Inhibitori ai CYP2C9:

Administrarea concomitentă a ibuprofenului cu inhibitori ai CYP2C9 poate crește expunerea la ibuprofen (substrat al CYP2C9). Într-un studiu efectuat cu voriconazol și fluconazol (inhibitori ai CYP2C9) s-a demonstrat o expunere crescută la S(+)-ibuprofen, cu aproximativ 80 – 100%. Trebuie avută în vedere reducerea dozei de ibuprofen când se administrează concomitent cu inhibitori puternici ai CYP2C9, în special când se utilizează doze mari de ibuprofen concomitent cu voriconazol sau cu fluconazol.

Mifepristonă:

Dacă AINS sunt utilizate în decurs de 8- 12 zile după mifepristonă, administrarea lor poate reduce efectul mifepristonei.

Alcool etilic:

Utilizarea de ibuprofen în cazul alcoolicii cronici (14-20 sau mai multe doze de alcool pe săptămână) trebuie evitată din cauza riscului crescut de reacții adverse GI semnificative, inclusiv hemoragie.

Aminoglicozide:

AINS pot încetini excreția aminoglicozidelor și pot crește toxicitatea acestora. Pe durata tratamentului concomitent cu ibuprofen se recomandă supravegherea strictă a concentrațiilor serice de aminoglicozide.

Extracte din plante:

Ginkgo biloba poate potența riscul de sângerare generat de AINS.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina:

Inhibarea sintezei prostaglandinei poate avea un efect advers asupra sarcinii și/ sau asupra dezvoltării embrio-fetale. Datele din studiile epidemiologice sugerează un risc crescut de avort, malformație cardiacă și de gastroschizis după utilizarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandină la începutul sarcinii. Riscul absolut de malformații cardiovasculare a crescut de la mai puțin de 1% până la aproximativ 1,5%. Se presupune că riscul crește odată cu doza și durata terapiei.

La animale, s-a demonstrat că administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine determină o creștere a numărului de avorturi înainte și după implantare, precum și a letalității embrio-fetale. În plus, s-au raportat incidențe crescute ale unor malformații diverse, inclusiv cardiovasculare, la animalele cărora li s-a administrat inhibitor de sinteză a prostaglandinei în perioada de organogeneză (vezi pct. 5.3).

Începând cu săptămâna 20 de sarcină, utilizarea ibuprofenului poate provoca oligohidroamnios, care apare în caz de disfuncție renală fetală. Poate apărea la scurt timp după inițierea tratamentului și, de obicei, este reversibil după întreruperea tratamentului. În plus, s-a raportat constricția ductului arterial după administrarea

tratamentului în al doilea trimestru, majoritatea cazurilor remițându-se după încetarea tratamentului. Prin urmare, ibuprofenul nu trebuie administrat în timpul primului și celui de al doilea trimestru de sarcină, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar. În cazul în care ibuprofenul este administrat unei femei care intenționează să rămână gravidă sau în timpul primului și celui de al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie să fie cât mai mică posibil, la fel și durata tratamentului. Deși tratamentul i.v. cu ibuprofen este indicat numai timp de până la 3 zile, monitorizarea prenatală pentru oligohidroamnios și constricția ductului arterial trebuie luată în considerare după expunerea la ibuprofen timp de câteva zile începând cu săptămâna 20 de sarcină. Administrarea ibuprofenului trebuie întreruptă dacă se constată oligohidroamnios sau constricție a ductului arterial.

În cel de-al treilea trimestru de sarcină, toți inhibitorii sintezei de prostaglandine:

- pot expune fătul la:
 - toxicitate cardiopulmonară (închidere/constricție prematură a ductului arterial și hipertensiune pulmonară)
 - disfuncție renală (vezi mai sus)
- pot expune mama și nou-născutul, la sfârșitul sarcinii la:
 - o posibilă prelungire a timpului de sângerare, un efect antiagregant putându-se manifesta chiar și la doze foarte mici
 - inhibarea contracțiilor uterine, cu întârzierea sau prelungirea travaliului

Ca urmare, utilizarea ibuprofenului în al treilea trimestru de sarcină este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Ibuprofenul și metaboliții acestuia trec în laptele matern în cantități mici. Până în prezent nu sunt cunoscute efecte nocive asupra sugarilor, prin urmare întreruperea alăptării nu este, în general, necesară în cazul tratamentelor pe termen scurt, cu doze mici. Totuși, se recomandă să se întrerupă alăptarea în cazul utilizării în doze mai mari de 1200 mg pe zi sau pe perioade mai lungi, din cauza potențialului de a inhiba sinteza prostaglandinelor la nou-născut.

Fertilitatea

Există unele dovezi care indică faptul că medicamentele care inhibă ciclooxigenaza/ sinteza de prostaglandine pot determina reducerea fertilității la femei, prin influențarea ovulației. Acest efect este reversibil la întreruperea tratamentului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

În cazul utilizării singulare sau pe termen scurt, nu este necesară nicio precauție. Pe de altă parte, apariția unor reacții adverse relevante, cum sunt oboseala și vertijul, poate afecta reactivitatea iar capacitatea de a conduce vehicule și/ sau de a folosi utilaje poate fi redusă. Acest lucru se aplică în mod special în cazul asocierii cu consumul de alcool.

4.8 Reacții adverse

Următoarele frecvențe sunt luate ca bază pentru evaluarea reacțiilor adverse:

Foarte frecvente: $\geq 1/10$

Frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10$

Mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $< 1/100$

Rare: $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$

Foarte rare: $< 1/10000$

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Cele mai frecvente reacții adverse observate sunt de natură gastrointestinală. Pot apărea ulcere gastroduodenale, perforații sau hemoragii GI, uneori cu rezultat letal. În urma administrării au fost raportate greață, vărsături, diaree, flatulență, constipație, dispepsie, durere abdominală, melenă, hematemeză, stomatită ulcerativă, exacerbări ale colitei și ale bolii Crohn (vezi pct. 4.4). Gastrita s-a observat mai puțin frecvent. În mod special, riscul de hemoragie gastrointestinală este dependent de valoarea dozei și de durata tratamentului.

Foarte rar, au fost raportate reacții severe de hipersensibilitate (incluzând reacții la locul de administrare a perfuziei, șoc anafilactic) și reacții adverse cutanate severe, de exemplu reacții buloase incluzând sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică (sindromul Lyell), eritem polimorf și alopecie.

Au fost descrise cazuri de exacerbare a inflamației legată de infecție (de exemplu, apariția fasceitei necrozante), care au coincis cu utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene. Acest efect este posibil asociat cu mecanismul de acțiune al medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene.

În timpul varicelei pot să apară fotosensibilitate, vasculită alergică și, în cazuri excepționale, infecții cutanate severe și complicații la nivelul țesuturilor moi (vezi pct. 4.4).

Edemul, hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă au fost raportate în asociere cu tratamentul cu AINS.

Studiile clinice sugerează faptul că administrarea ibuprofenului, în special în doze mari (2400 mg/zi) se poate asocia cu un risc ușor crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.4).

Infecții și infestări	Foarte rare	Au fost descrise cazuri de exacerbare a inflamației legată de infecție (de exemplu, apariția fasceitei necrozante), care au coincis cu utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene. Acest efect este posibil asociat cu mecanismul de acțiune al medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene.
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte rare	Tulburări de formare a sângelui (anemie, agranulocitoză, leucopenie, trombocitopenie și pancitopenie). Primele simptome sunt: febră, dureri în gât, răni superficiale la nivelul gurii, afecțiuni de tip gripal, moleșeală severă, epistaxis și sângerări la nivelul pielii.
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Reacții de hipersensibilitate cu erupții cutanate tranzitorii și prurit, precum și crize de astm bronșic (posibil însoțite de hipotensiune arterială).
	Foarte rare	Lupus eritematos sistemic, reacții severe de hipersensibilitate, edem facial, tumefiere a limbii, tumefiere la nivelul laringelui intern cu îngustare a căilor respiratorii, dificultăți la respirație, palpitații, hipotensiune arterială (șoc) cu risc letal).

Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Anxietate, neliniște
	Rare	Reacții psihotice, nervozitate, iritabilitate, confuzie sau dezorientare și depresie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Fatigabilitate sau dificultăți la adormire, cefalee, amețeală
	Mai puțin frecvente	Insomnie, agitație, iritabilitate și oboseală
	Foarte rare	Meningită aseptică (redoare a cefei, cefalee, greață, vărsături, febră sau confuzie) Pacienții cu boli autoimune (LES, boală mixtă a țesutului conjunctiv) par a avea o anumită predispoziție.
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Tulburări de vedere
	Rare	Ambliopie toxică reversibilă
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	Vertij
	Mai puțin frecvente	Tinitus
	Rare	Tulburări auditive
Tulburări cardiace	Foarte rare	Palpitații, insuficiență cardiacă, infarct miocardic
Tulburări vasculare	Foarte rare	Hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte rare	Astm bronșic, bronhospasm, dispnee și wheezing
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Pirozis, durere abdominală, greață, vărsături, flatulență, diaree, constipație și hemoragii gastrointestinale minore care, în cazuri excepționale, pot provoca anemie

	Frecvente	Ulcere gastrointestinale, potențial asociate cu hemoragie și perforație. Stomatită ulcerativă, exacerbare a colitei și boală Crohn
	Mai puțin frecvente	Gastrită
	Rare	Stenoză esofagiană, exacerbare a bolii diverticulare, colită hemoragică nespecifică. Dacă apare sângerarea gastrointestinală, aceasta poate cauza anemie și hematemeză.
	Foarte rare	Esofagită, pancreatită, formare de stricturi intestinale asemănătoare unor diafragme
Tulburări hepato-biliare	Rare	Icter, disfuncție hepatică, afectare hepatică, în special în cazul tratamentului prelungit, hepatită acută
	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată
	Mai puțin frecvente	Urticarie, prurit, purpură (inclusiv purpură alergică), erupții cutanate tranzitorii
	Foarte rare	Reacții buloase, incluzând sindromul Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică (sindromul Lyell), eritem polimorf, alopecie. Reacții de fotosensibilitate și vasculită alergică. În cazuri excepționale, în timpul varicelei, infecții cutanate severe și complicații la nivelul țesuturilor moi (vezi de asemenea „Infecții și infestări”).
	Cu frecvență necunoscută	Reacție indusă de medicament asociată cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS). Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA)

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Rare	Redoare a cefei
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Excreție redusă de urină și formare de edeme, în special la pacienții cu hipertensiune arterială sau insuficiență renală, sindrom nefrotic, nefrită interstițială, care se pot asocia cu insuficiență renală acută.
	Rare	Leziuni ale țesutului renal (necroză papilară), în special în cazul tratamentului de lungă durată, creștere a concentrației sanguine a acidului uric
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Durere și senzație de arsură la nivelul locului de administrare
	Cu frecvență necunoscută	Reacții la nivelul locului de injectare, de exemplu tumefiere, hematom sau sângerare

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/ risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Ca simptome ale supradozajului pot apărea tulburări ale sistemului nervos central, incluzând cefalee, tinitus, stare de confuzie, ataxie, nistagmus, precum și durere abdominală, greață și vărsături. În cazuri mai grave de intoxicație, pot apărea somnolență, pierderea conștienței, convulsii (îndeosebi la copii), amețeală, hematurie și hipotermie. În plus, sunt posibile sângerări gastrointestinale, precum și tulburări funcționale ale ficatului și rinichilor. Poate apărea și hipotensiune arterială, deprimare respiratorie și cianoză.

În cazul intoxicației grave poate apărea acidoză metabolică.

Tratament

Tratamentul este simptomatic și nu există antidot specific.

Posibilitățile terapeutice în caz de intoxicație sunt dictate de magnitudinea, nivelul și simptomele clinice, în conformitate cu practicile obișnuite de terapie intensivă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: *medicamente antiinflamatoare și antireumatice, nesteroidiene. Derivați de acid propionic. Ibuprofen, codul ATC: MO1AE01*

Ibuprofenul este un medicament antiinflamator nesteroidian care, în modelele convenționale de inflamație evaluate la animal, s-a dovedit eficace, probabil prin inhibarea sintezei de prostaglandine. La om, ibuprofenul are un efect antipiretic, reduce durerea asociată inflamației și edemul. De asemenea, ibuprofenul inhibă reversibil agregarea plachetară indusă de ADP și colagen.

Datele experimentale sugerează faptul că ibuprofenul poate inhiba competitiv efectul dozelor mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare, atunci când medicamentele sunt administrate concomitent. Unele studii farmacodinamice arată că atunci când s-au administrat doze unice de 400 mg de ibuprofen în intervalul de 8 ore înainte sau la 30 minute după o doză de acid acetilsalicilic cu eliberare imediată (81 mg), apare o scădere a efectului acidului acetilsalicilic asupra formării de tromboxan sau asupra agregării plachetare. Cu toate că există incertitudini legate de extrapolarea acestor date la situația clinică, nu se poate exclude posibilitatea ca utilizarea regulată de ibuprofen, pe termen lung, să reducă efectul cardioprotector al dozelor mici de acid acetilsalicilic. Administrarea ocazională de ibuprofen nu este considerată a fi asociată cu probabilitatea apariției unui efect clinic relevant (vezi pct. 4.5).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Acest medicament este administrat intravenos, prin urmare nu există un proces de absorbție, iar biodisponibilitatea ibuprofenului este de 100%.

După administrarea intravenoasă a ibuprofenului la om, concentrația maximă (C_{max}) a enantiomerului S (activ) și a enantiomerului R este atinsă după aproximativ 40 minute, la o durată a perfuziei de 30 minute.

Distribuție

Volumul de distribuție estimat este de 0,11- 0,21 l/kg.

Ibuprofenul se leagă în proporție mare de proteinele plasmaticе, în special de albumină.

Metabolizare

Ibuprofenul este metabolizat la nivel hepatic, rezultând doi metaboliți inactivi; aceștia, împreună cu ibuprofenul nemetabolizat, sunt excretați prin rinichi, fie ca atare, fie în formă conjugată.

După o administrare orală, ibuprofenul este absorbit parțial în stomac și apoi absorbit complet la nivelul intestinului subțire. După metabolizarea la nivel hepatic (hidroxilare, carboxilare), metaboliții inactivi farmacologic sunt eliminați complet, în principal pe cale renală (90%), dar și prin bilă.

Eliminare

Excreția pe cale renală este rapidă și completă. Timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 2 ore.

Liniaritate/Non-liniaritate

Ibuprofenul prezintă liniaritate a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, după administrarea unei doze unice de ibuprofen (doză cuprinsă în intervalul dintre 200 și 800 mg).

Relație(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)

Există o corelație între concentrațiile plasmatice ale ibuprofenului, proprietățile farmacodinamice ale acestuia și profilul său general de siguranță. Farmacocinetica ibuprofenului este stereo-selectivă după administrarea intravenoasă și orală.

Mecanismul de acțiune și farmacologia ibuprofenului administrat intravenos nu diferă de mecanismul în cazul ibuprofenului administrat pe cale orală.

Insuficiență renală

În cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară, au fost raportate valori crescute ale (S)-ibuprofenului liber, valori crescute ale ASC pentru (S)-ibuprofen și raporturi crescute ale ASC ale enantiomerilor (S/R), comparativ cu subiecții sănătoși din grupul de control.

La pacienții cu boală renală în stadiu terminal, care efectuează ședințe de dializă, valoarea medie a fracției libere de ibuprofen a fost de aproximativ 3%, comparativ cu aproximativ 1% la voluntarii sănătoși. Afectarea severă a funcției renale poate duce la acumularea metaboliților ibuprofenului. Semnificația acestui efect nu este cunoscută. Metaboliții pot fi eliminați prin hemodializă (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu ciroză și cu insuficiență hepatică moderată (scorul Child Pugh de 6-10) tratați cu ibuprofen racemic, a fost observată o prelungire a timpului de înjumătățire plasmatică, în medie, de 2 ori, iar raportul ASC al enantiomerilor (S/R) a fost semnificativ mai mic, comparativ cu subiecții sănătoși din grupul de control, ceea ce sugerează o afectare a inversiei metabolice a (R)-ibuprofenului în enantiomerul (S), care este activ (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Populație pediatrică

La copii și adolescenți, valorile parametrilor farmacocinetici ai ibuprofenului sunt comparabile cu cele ale adulților.

5.3 Date preclinice de siguranță

În cadrul studiilor la animale, toxicitatea subcronică și cronică a ibuprofenului s-a manifestat în principal sub forma leziunilor și ulcerelor la nivelul tractului gastrointestinal. Studiile efectuate *in-vitro* și *in-vivo* nu au arătat existența unor indicii cu relevanță clinică ale potențialului mutagen al ibuprofenului. În studiile efectuate la șobolan și șoarece nu au fost găsite dovezi ale unor efecte carcinogene ale ibuprofenului.

Ibuprofenul a determinat inhibarea ovulației la iepure, precum și tulburări de implantare la diverse specii de animale (iepure, șobolan, șoarece). Studiile experimentale la șobolan și iepure au indicat faptul că ibuprofenul traversează placentă. După administrarea unor doze toxice pentru mamă, o incidență crescută a malformațiilor (defecte septale ventriculare) a apărut la puii de șobolan.

Substanța activă ibuprofen prezintă un risc de mediu pentru mediul acvatic, în special pentru pești.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-arginină
Clorură de sodiu
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după deschidere.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare. După deschiderea medicamentului, pentru condiții de păstrare vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ambalajul primar este un recipient de 50 ml, din PEJD, cu sistem de închidere tip Twincap (capac cu două porturi de acces). Sunt disponibile cutii cu 10 flacoane și 20 flacoane a câte 50 ml.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Acest medicament este indicat doar pentru o singură utilizare; orice cantitate de soluție neutilizată trebuie aruncată. Înainte de administrare, soluția trebuie inspectată vizual pentru a exista siguranța că este limpede și incoloră până la galben pal. Aceasta nu trebuie utilizată dacă se observă particule.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13087/2020/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2024