

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ibuprofen B. Braun 400 mg soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție conține ibuprofen 4 mg.

Fiecare flacon de 100 ml conține ibuprofen 400 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

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

Fiecare flacon de 100 ml conține clorură de sodiu 910 mg (sodiu 358 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi punctul 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă.

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

pH: 6,8-7,8

Osmolaritate: 310-360 mOsm/l

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ibuprofen B. Braun este indicat la adulți 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 perioadă de timp pentru a controla simptomele (vezi punctul 4.4).

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

Acest medicament este indicat numai pentru tratamentul pe termen scurt, în fază acută, și nu trebuie administrat mai mult de 3 zile.

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

Adulți

Doza recomandată este de 400 mg de ibuprofen, la interval de 6 până la 8 ore, după cum este necesar. Doza zilnică maximă recomandată este de 1200 mg și nu trebuie depășită.

Pacienții vârstnici

La fel ca în cazul tuturor medicamentelor antiinflamatorii nesteroidiene (AINS), trebuie luate măsuri de precauție în cazul tratamentului la pacienții vârstnici care sunt, în general, mult mai predispuși la reacții adverse (vezi punctele 4.4 și 4.8) și sunt mai predispuși în a prezenta disfuncție renală, hepatică sau cardiovasculară precum și administrare de medicație concomitentă. În mod specific, la această grupă de pacienți se recomandă să se administreze cea mai mică doză eficientă, pentru cea mai scurtă perioadă de timp în vederea controlării simptomelor. Tratamentul trebuie reevaluat la intervale regulate și întrerupt dacă nu se observă beneficii terapeutice sau dacă se manifestă intoleranța.

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 de timp în vederea controlării simptomelor, iar funcția renală trebuie monitorizată. Acest medicament este contraindicat pacienților cu insuficiență renală severă (vezi punctul 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 de timp necesară, monitorizând pacienții atent. Acest medicament este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi punctul 4.3).

Copii și adolescenții

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii și adolescenți. Utilizarea Ibuprofen B. Braun la copii și adolescenți nu a fost studiată. Prin urmare, siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite.

Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă. Ibuprofen B. Braun trebuie să fie administrat numai de către personal medical calificat, într-un mediu în care sunt disponibile echipamente adecvate (în timpul tratamentului).

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

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, la alte AINS sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1;
- Antecedente de bronhospasm, astm bronșic, rinită, angioedem sau urticarie asociate cu administrarea de acid acetilsalicilic (AAS) sau alte medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS);
- Afecțiuni care implică o tendință crescută de sângerare sau sângerare activă, de exemplu trombocitopenie;
- Ulcer gastroduodenal activ 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 severă (clasa IV NYHA);
- Deshidratare severă (determinată de vărsături, diaree sau aport insuficient de lichide);
- Ultimul trimestru de sarcină (vezi punctul 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 perioadă de timp necesară pentru a controla simptomele (vezi punctul 4.8).

Trebuie evitată utilizarea Ibuprofen B. Braun concomitent cu AINS, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxigenază-2 (coxibi).

Pacienții vârstnici au o frecvență crescută de apariție a reacțiilor adverse la AINS, în special sângerare și perforare gastrointestinală, care pot fi letale (vezi punctul 4.8).

Riscuri gastrointestinale:

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

Riscul de sângerare, ulcerare și perforare la nivel GI crește la doze mari de AINS, în cazul pacienților cu antecedente de ulcer, mai ales dacă prezintă complicații cu hemoragie sau perforare (vezi punctul 4.3) și la persoanele vârstnice. 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 reduse de acid acetilsalicilic (AAS) sau cu alte medicamente care au probabilitatea de a crește riscul gastrointestinal (vezi mai jos și punctul 4.5).

Pacienții cu antecedente de toxicitate GI, mai ales cei vârstnici, 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 (AAS) (vezi punctul 4.5).

Când apare sângerarea sau ulcerarea GI la pacienții tratați cu Ibuprofen B. Braun, terapia trebuie întreruptă (vezi punctul 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 punctul 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 (2400 mg/zi) 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, fumători) în special dacă sunt necesare doze mari de ibuprofen (2400 mg/zi).

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 punctul 4.8). Pacienții par a fi expuși la un risc mai mare 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) asociate 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:

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 inhibarea sintezei de prostaglandine poate 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 regulat.

În caz de deshidratare, se va asigura un aport de lichide suficient. Se acordă o deosebită atenție 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 vârstnici și la pacienții cu insuficiență renală, insuficiență cardiacă, disfuncție hepatică, 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 valorilor 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 punctul 4.3).

Reacții anafilactice:

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, 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 AAS pentru inhibarea agregării plachetare (vezi punctele 4.5 și 5.1).

Pacienții cu tulburări de coagulare sau cei care sunt supuși intervențiilor chirurgicale trebuie monitorizați. Este necesară o vigoilență medicală deosebită în cazul administrării 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 efectuarea 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 Quinke 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 punctul 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 câmpurilor vizuale centrale 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 Ibuprofen B. Braun în caz de varicelă.

Mascarea simptomelor infecțiilor preexistente:

Ibuprofenul poate masca simptomele unei infecții, ceea ce 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 tratamentul cu ibuprofen 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.

Precauții referitoare la excipienți:

Acest medicament conține 358 mg sodiu per flacon, echivalentul a 17,9% din doza maximă de 2 g de sodiu recomandată de către 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 punctul 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 punctul 5.1).

Litiu:

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

Glicozide cardiace (Digoxină):

AINS pot exacerba insuficiența cardiacă, pot reduce rata de filtrare glomerulară și pot crește concentrațiile plasmatiche ale glicozidelor cardiace. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatiche 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 sau pacienți vârstnici cu funcție renală redusă), administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA sau a unui antagonist de angiotensină II cu un inhibitor de ciclooxygenază poate duce la deteriorarea suplimentară a funcției rinichilor, până la insuficiență renală acută. În mod normal, aceasta este reversibilă. Prin urmare, în special la pacienții vârstnici, 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.

Corticosteroidi:

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

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

Risc crescut de sângerare gastrointestinală (vezi punctul 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 plasmatice 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 afectare renală indus de ciclosporină crește la administrarea concomitentă a anumitor medicamente antiinflamatoare nesteroidiene. Acest efect nu poate fi exclus nici în cazul administrării concomitente a ciclosporinei cu ibuprofen.

Anticoagulante:

AINS pot potența efectul anticoagulantelor, precum warfarina (vezi pct. 4.4). În cazul unui tratament

concomitent, se recomandă monitorizarea coagulogramei.

Sulfoniluree:

AINS pot potența 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.

Probenecid și sulfinpirazonă:

Medicamentele care conțin probenecid sau sulfinpirazonă 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 administrate în decurs de 8-12 zile după utilizarea de mifepristonă, acestea pot reduce efectul mifepristonei.

Alcool etilic

Administrarea de ibuprofen la persoanele cu alcoolism cronic (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.

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 ciclooxygenaza/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

Ibuprofenul, administrat în doză unică sau pe termen scurt, nu are efecte sau are efecte neglijabile asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. 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. În special la vârstnici, pot apărea ulcere gastroduodenale, perforații sau hemoragii GI, uneori cu rezultat letal (vezi pct. 4.4). În urma administrării au fost raportate greață, vărsături, diaree, flatulență, constipație, dispepsie, durere abdominală, melenă, hematemă, stomatită ulcerativă, exacerbări ale colitei și ale bolii Crohn (vezi pct. 4.4). Gastrita s-a observat mai puțin frecvent. În mod particular, 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 asociată infecției (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 asociată infecției (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 și 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	Oboseală sau dificultăți la adormire, cefalee, amețeață.
	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 hepatobiliare	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	Erupecie 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, confuzie, nistagmus, tinitus, amețeală, stare de confuzie, pierdere a conștienței, convulsii (mai ales la copii) și ataxie, precum și durere abdominală, greață și vărsături. În plus, sunt posibile sângerări gastrointestinale, precum și tulburări funcționale ale ficatului și rinichilor. Poate apărea și hipotensiune arterială, hiperkaliemie, hipotermie, 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: M01AE01

Ibuprofenul este un medicament antiinflamator nesteroidian care, în modelele convenționale de inflamație evaluate la animale, 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

Ibuprofen B. Braun este administrat intravenos, prin urmare nu există un proces de absorbție iar biodisponibilitatea ibuprofenului este 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 de minute, în cazul administrării unei perfuzii cu durata de 30 de minute.

Distribuție

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

Ibuprofenul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, 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 administrarea 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 plasmatică 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 plasmatică 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 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 ale 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).

5.3 Date preclinice de siguranță

În cadrul studiilor pe 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 evidențiat indicii cu relevanță clinică ale potențialului mutagen al ibuprofenului. În studiile efectuate la șobolani și șoareci nu au fost găsite dovezi ale unor efecte carcinogene ale ibuprofenului.

Ibuprofenul a determinat inhibarea ovulației la iepuri, precum și tulburări de implantare la diverse specii de animale (iepure, șobolan, șoarece). Studiile efectuate 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.

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 privind compatibilitatea, 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.

Pentru condițiile de păstrare după prima deschidere a flaconului de medicament, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ambalajul primar este un flacon de 100 ml, din PEJD, cu sistem de închidere tip Twin-cap (capac cu două porturi de acces). Sunt disponibile cutii cu 10 flacoane și 20 flacoane a câte 100 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 pentru utilizare ca doză unică; 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

14450/2022/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări – Mai 2017
Reînnoirea autorizației – Mai 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2024