

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ibuprofen Dr. Max 20 mg/ml suspensie orală

**2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare ml de suspensie orală conține ibuprofen 20 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: sorbitol (E 420) 210 mg/ml, propilenglicol (E 1520) 2,4 mg/ml, benzoat de sodiu (E 211) 0,1 mg/ml și aspartam (E 951) 0,038 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Suspensie orală

Suspensie omogenă de culoare aproape albă până la maronie, cu miros de caise.

**4. DATE CLINICE****4.1 Indicații terapeutice**

Ibuprofen Dr. Max este indicat pentru utilizare la copii cu vârsta de 3 luni și peste (cu greutatea mai mare de 5 kg).

Tratamentul simptomatic pe termen scurt al durerilor ușoare până la moderate și al febrei.

Tratamentul simptomatic pe termen scurt al durerilor și stărilor de febrilitate asociate cu răceala obișnuită și gripa.

**4.2 Doze și mod de administrare**Doze

Numai pentru administrare orală pe termen scurt.

Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă pentru cea mai scurtă perioadă de timp necesară pentru ameliorarea simptomelor (vezi pct. 4.4).

Doza de ibuprofen depinde de greutatea corporală și vârsta pacientului.

*Copii și adolescenți*

Doza unică recomandată este de 5-10 mg/kg până la maximum 30 mg/kg, ca doză zilnică totală. Dozele trebuie administrate la un interval de 6-8 ore, după cum este necesar. Intervalul adecvat dintre administrarea dozelor trebuie ales în funcție de simptomatologie. Doza zilnică maximă nu trebuie depășită.

Dozele sunt:

Greutate corporală (Vârsta)	Frecvență	Doză unică	Doza zilnică maximă
5 - 7,6 kg (3 - 6 luni)	De 3 ori pe zi	50 mg (2,5 ml)	150 mg (7,5 ml)
7,7 - 9 kg (6 - 12 luni)	De 3 până la 4 ori pe zi	50 mg (2,5 ml)	150 - 200 mg (7,5 - 10 ml)
10 - 15 kg (1 - 3 ani)	De 3 ori pe zi	100 mg (5 ml)	300 mg (15 ml)
16 - 20 kg (4 - 6 ani)	De 3 ori pe zi	150 mg (7,5 ml)	450 mg (22,5 ml)
21 - 29 kg (7 - 9 ani)	De 3 ori pe zi	200 mg (10 ml)	600 mg (30 ml)
30 - 40 kg (10 - 12 ani)	De 4 ori pe zi	200 mg (10 ml)	800 mg (40 ml)

În cazul sugarilor cu vârsta cuprinsă între 3-5 luni, trebuie solicitat imediat consultul medicului dacă simptomele bolii se agravează sau dacă, în decurs de 24 de ore, simptomele persistă.

Dacă este necesar să se administreze acest medicament la copii cu vârsta începând de la 6 luni și la adolescenți (interval de vârstă:  $\geq 12$  până la  $< 18$  ani) pentru mai mult de 3 zile sau dacă simptomele bolii se agravează, trebuie solicitat consultul medicului .

Medicamentul nu este indicat copiilor cu vârsta sub 3 luni sau cu greutatea mai mică de 5 kg.

#### *Vârșnici*

Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) trebuie utilizate cu prudență sporită la pacienții vârstnici, deoarece acești pacienți sunt mai susceptibili la apariția reacțiilor adverse (vezi pct. 4.4 și 4.8). Dacă tratamentul este considerat necesar, trebuie administrată cea mai mică doză pentru cea mai scurtă perioadă de timp necesară pentru ameliorarea simptomelor bolii. În timpul tratamentului cu AINS, pacientul trebuie să fie monitorizat, în mod regulat, pentru posibilitatea apariției hemoragiilor gastro-intestinale. La pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, doza trebuie stabilită individual.

#### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Medicamentul este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3).

#### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Medicamentul este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

#### Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Se recomandă ca pacienții cu sensibilitate gastrică să utilizeze Ibuprofen Dr. Max în timpul mesei.

O seringă dozatoare din plastic (5 ml) este furnizată împreună cu flaconul, pentru a facilita obținerea dozei corecte.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pacienți care au prezentat reacții de hipersensibilitate în antecedente (de exemplu, astm bronșic, rinită, angioedem sau urticarie) ca urmare a administrării acidului acetilsalicilic sau a altor medicamente

antiinflamatoare nesteroidiene.

- Ulcer gastric sau duodenal activ sau antecedente de ulcer/sângerare gastro-intestinală recurentă (două sau mai multe episoade distincte de ulcerare sau sângerare dovedită).
- Antecedente de hemoragie sau perforație gastro-intestinală asociate cu tratamentul anterior cu AINS.
- Insuficiență cardiacă (clasa IV NYHA), insuficiență renală sau insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4).
- Diateză hemoragică și tulburări de coagulare.
- Deshidratare severă (cauzată de vărsături, diaree sau aport insuficient de lichide).
- Hemoragii cerebrovasculare sau alte hemoragii active.
- Ultimul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6).

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### *Atenționări generale*

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin administrarea celei mai mici doze eficiente, pentru cea mai scurtă perioadă necesară pentru a controla simptomele (vezi pct. 4.2 și tulburările GI și cardiovasculare menționate mai jos).

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a ibuprofenului cu AINS, inclusiv cu inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei 2, din cauza potențialului efect aditiv (vezi pct. 4.5).

Este necesară prudență la pacienții cu disfuncție renală, hepatică sau cardiacă, deoarece utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene poate duce la afectarea acestor funcții.

Ibuprofenul poate inhiba temporar funcția plachetară (agregarea plachetară).

Trebuie evitat consumul de alcool, deoarece acesta poate intensifica reacțiile adverse la AINS, în special cele care afectează tractul gastro-intestinal sau sistemul nervos central.

##### *Hemoragii, ulceratii și perforatii gastro-intestinale*

Hemoragii, ulceratii sau perforatii gastro-intestinale, cu potențial letal, au fost raportate în asociere cu administrarea tuturor AINS și au apărut în orice moment în timpul tratamentului, cu sau fără simptome de atenționare sau antecedente de evenimente gastro-intestinale severe.

Riscul apariției hemoragiei, ulceratiei sau perforatiei gastro-intestinale este mai mare cu creșterea dozelor de AINS, la pacienții cu ulcer gastro-duodenal în antecedente, în special dacă a fost complicat cu hemoragie sau perforație (vezi pct. 4.3) și la vârstnici. La acești pacienți tratamentul trebuie inițiat cu cea mai mică doză disponibilă.

Terapia combinată cu protectoare gastrice (de exemplu, misoprostol sau inhibitori ai pompei de protoni) trebuie luată în considerare pentru pacienții cu risc mai mare de apariție a reacțiilor adverse, inclusiv la pacienții tratați pe termen lung cu doze mici de acid acetilsalicilic sau cu alte medicamente care pot crește riscul gastro-intestinal (vezi mai jos și pct. 4.5).

Pacienții cu antecedente de toxicitate gastro-intestinală, în special vârstnicii, trebuie sfătuiți să raporteze orice simptome abdominale neobișnuite (în special hemoragii gastro-intestinale), mai ales în etapele inițiale ale tratamentului.

Se recomandă prudență deosebită la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente care pot crește riscul de apariție al ulceratiilor sau al sângerărilor, cum sunt corticosteroizii orali, anticoagulantele, precum warfarina, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau medicamentele antiagregante plachetare, precum acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).

Tratamentul trebuie întrerupt atunci când apar hemoragii sau ulceratii gastro-intestinale la pacienții cărora li se administrează ibuprofen.

AINS trebuie administrate cu prudență la pacienții cu antecedente de boli gastro-intestinale (colită ulcerativă, boala Crohn), întrucât există riscul de exacerbare a acestor afecțiuni (vezi pct. 4.8).

#### *Vârșnici*

Vârșnicii prezintă o frecvență crescută de apariție a reacțiilor adverse la administrarea AINS, în special hemoragii și perforații gastro-intestinale, care pot fi letale (vezi pct. 4.2).

#### *Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare*

Este necesară prudență (discuție cu medicul sau cu farmacistul) înainte de începerea tratamentului la pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă, deoarece au fost raportate retenție de lichide, hipertensiune arterială și edeme în asociere cu tratamentul cu AINS.

Studiile clinice sugerează că utilizarea ibuprofenului, în special la o doză mare (2400 mg/zi), poate fi asociată cu un risc ușor crescut de evenimente trombotice arteriale (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral). În general, studiile epidemiologice nu sugerează că dozele mici de ibuprofen (de exemplu,  $\leq 1200$  mg/zi) sunt asociate cu un risc crescut de evenimente trombotice arteriale.

Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă (clasele II-III NYHA), boală cardiacă ischemică stabilă, arteriopatie periferică și/sau boală cerebrovasculară trebuie tratați cu ibuprofen numai după o evaluare atentă și administrarea dozelor mari (2400 mg/zi) trebuie evitată.

De asemenea, trebuie să se acorde o atenție deosebită înainte de inițierea tratamentului pe termen lung la pacienții cu factori de risc pentru evenimente cardiovasculare (de exemplu, hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat), în special dacă sunt necesare doze mari de ibuprofen (2 400 mg/zi).

#### *Reacții cutanate severe*

Reacții cutanate severe, unele dintre ele letale, inclusiv dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică, au fost raportate foarte rar în asociere cu utilizarea AINS (vezi pct. 4.8). Pacienții par să aibă cel mai mare risc de apariție a acestor reacții la inițierea tratamentului, debutul reacției având loc în prima lună de tratament în majoritatea cazurilor. Au fost raportate cazuri de pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) în asociere cu medicamentele care conțin ibuprofen. Tratamentul cu ibuprofen trebuie întrerupt la apariția primelor semne și simptome de reacții cutanate severe, cum sunt erupțiile cutanate tranzitorii, leziunile mucoaselor sau orice alt semn de hipersensibilitate.

În mod excepțional, varicela poate fi la baza unor complicații infecțioase severe la nivelul pielii și ale țesuturilor moi. Până în prezent, nu poate fi exclus rolul AINS în a contribui la agravarea acestor infecții. Prin urmare, se recomandă să se evite administrarea ibuprofenului în caz de varicelă.

#### *Efecte renale*

Există un risc de insuficiență renală la copiii, adolescenții și vârstnicii deshidratați.

În general, utilizarea frecventă a analgezicelor, în special când sunt asociate mai multe substanțe active diferite împotriva durerii, poate duce la afectare renală permanentă, cu riscul apariției insuficienței renale (nefropatie analgezică). Riscul unei astfel de afecțiuni este crescut în condiții de efort fizic asociat cu pierderea de săruri și deshidratare. Prin urmare, efortul fizic trebuie evitat pe durata tratamentului.

Este necesară prudență în cazul pacienților cu hipertensiune arterială și/sau infarct miocardic, deoarece funcția renală poate fi afectată (vezi pct. 4.3 și 4.8).

#### *Reacții alergice*

Reacții de hipersensibilitate acute severe (de exemplu, șoc anafilactic) au fost observate rar. La apariția primelor semne ale unei reacții de hipersensibilitate după utilizarea/administrarea de ibuprofen, tratamentul trebuie întrerupt. Măsurile necesare din punct de vedere medical, în acord cu simptomele, trebuie inițiate de

către personalul de specialitate.

Este necesară prudență la pacienții care au avut reacții de hipersensibilitate sau alergice la alte substanțe, deoarece aceștia pot prezenta un risc crescut de reacții de hipersensibilitate la ibuprofen.

De asemenea, există un risc crescut de apariție a unei reacții alergice la pacienții cu febra fânului, polipi nazali sau boli pulmonare obstructive cronice. Astfel de reacții pot include crize de astm bronșic (așa-numitul astm indus de analgezice), edem Quincke sau urticarie.

#### *Mascarea simptomelor infecțiilor preexistente*

Ibuprofen Dr. Max poate masca simptomele infecției, ceea ce poate duce la inițierea întârziată a unui tratament corespunzător și, prin urmare, la agravarea simptomelor infecției. Acest lucru a fost observat în cazul pneumoniei comunitare dobândite de etiologie bacteriană și al complicațiilor bacteriene ale varicelei. Când Ibuprofen Dr. Max 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 se adreseze medicului dacă simptomele persistă sau se agravează.

#### *Tulburări respiratorii*

Este necesară prudență crescută în cazul pacienților care prezintă sau au prezentat în antecedente astm bronșic, deoarece ibuprofenul poate provoca bronhospasm la acești pacienți.

În timpul administrării prelungite a oricărui tip de analgezice, poate apărea cefalee, care nu poate fi tratată cu doze mai mari de medicament.

#### *Lupus eritematos sistemic și boală mixtă de țesut conjunctiv*

Este necesară prudență în cazul pacienților care prezintă lupus eritematos sistemic și boli mixte ale țesutului conjunctiv, deoarece poate exista un risc crescut de apariție a meningitei aseptice (vezi pct. 4.8 și în continuare în text).

Acest medicament conține 210 mg sorbitol (E 420) per fiecare ml. Efectul aditiv al administrării concomitente a medicamentelor conținând fructoză (sau sorbitol) trebuie luate în considerare. Conținutul de sorbitol din medicamentele cu administrare orală poate afecta biodisponibilitatea altor medicamente pentru administrare orală administrate concomitent.

Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sorbitolul poate determina disconfort gastro-intestinal și efect laxativ ușor.

Acest medicament conține 0,038 mg aspartam (E 951) per fiecare ml. În cazul administrării orale, aspartamul este hidrolizat la nivelul tractului gastro-intestinal. Unul dintre cei mai importanți produși ai hidrolizei este fenilalanina.

Nu există date non-clinice sau clinice privind administrarea aspartamului la sugari cu vârsta sub 12 săptămâni.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 10 ml (doză unică maximă), adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament conține 0,1 mg benzoat de sodiu (E 211) per fiecare ml.

Creșterea valorilor bilirubinemiei după dislocarea de la nivelul legăturii cu albumina poate accentua icterul neonatal, care poate evolua către formarea de depozite de bilirubină neconjugată la nivelul țesutului cerebral.

Acest medicament conține 2,4 mg propilenglicol (E 1520) per fiecare ml.

Administrarea concomitentă cu oricare alt substrat pentru alcool-dehidrogenază cum ar fi alcoolul etilic poate determina reacții adverse severe la nou-născuți.

## 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

### La unii pacienți au apărut interacțiuni când următoarele medicamente au fost administrate concomitent:

*Acid acetilsalicilic:* În general, nu se recomandă administrarea concomitentă a ibuprofenului cu acidul acetilsalicilic, din cauza potențialului crescut de apariție a reacțiilor adverse, cu excepția cazului în care doze mici de acid acetilsalicilic (nu mai mult de 75 mg pe zi) au fost recomandate de către un medic.

Datele experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba competitiv efectul dozelor mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare, atunci când acestea sunt administrate concomitent. Deși există incertitudini cu privire la extrapolarea acestor date la situația clinică, nu poate fi exclusă posibilitatea ca utilizarea regulată, pe termen lung a ibuprofenului, să reducă efectul cardioprotector al dozelor mici de acid acetilsalicilic. Se consideră că utilizarea ocazională de ibuprofen este posibil să nu aibă niciun efect relevant din punct de vedere clinic (vezi pct. 5.1).

*Alte AINS, inclusiv salicilații și inhibitorii selectivi ai ciclooxigenazei-2:* Trebuie evitată administrarea concomitentă a ibuprofenului cu alte AINS, inclusiv cu inhibitori selectivi ai COX-2, deoarece aceasta poate potența efectele acestora (vezi pct. 4.4).

*Anticoagulante:* AINS pot crește efectele anticoagulantelor, cum este warfarina (vezi pct. 4.4).

*Antihipertensive (inhibitori ai ECA, beta-blocante, antagoniști ai receptorilor angiotensinei-II) și diuretice:* AINS pot reduce efectul acestor medicamente. Diureticele pot crește riscul de nefrotoxicitate al AINS. La unii pacienți cu funcție renală afectată (de exemplu, pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu insuficiență renală), utilizarea concomitentă a unui inhibitor al ECA, beta-blocant sau antagonist al receptorilor angiotensinei II și a substanțelor care inhibă ciclooxigenaza, duce la afectarea suplimentară a funcției renale, inclusiv la posibilitatea de apariție a insuficienței renale acute, care este de obicei reversibilă. Prin urmare, este necesară prudență când se utilizează această administrare concomitentă, în special la vârstnici.

Pacienții trebuie să fie bine hidratați și trebuie avută în vedere monitorizarea funcției renale la începutul tratamentului concomitent și, ulterior, la intervale regulate.

*Corticosteroizi:* Ibuprofenul trebuie utilizat cu prudență concomitent cu corticosteroizi, deoarece riscul de apariție a reacțiilor adverse poate fi crescut, în special la nivelul tractului gastro-intestinal (ulcerații sau hemoragii gastro-intestinale) (vezi pct. 4.4).

*Antiagregante plachetare și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS):* risc crescut de sângerări gastro-intestinale (vezi pct. 4.4).

*Glicozide cardiotonice:* AINS pot exacerba insuficiența cardiacă, pot reduce RFG și pot crește concentrațiile plasmatiche ale glicozidelor cardiotonice (de exemplu, digoxină).

*Litiu:* Administrarea concomitentă a ibuprofenului cu medicamente care conțin litiu poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatiche de litiu.

*Fenitoină:* AINS pot încetini eliminarea fenitoinii.

*Metotrexat:* AINS pot inhiba secreția tubulară a metotrexatului și pot scădea clearance-ul metotrexatului. Administrarea de ibuprofen în interval de 24 de ore înainte sau după administrarea de metotrexat poate duce la o concentrație plasmatică crescută de metotrexat și la o creștere a efectelor toxice ale acestuia. Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a AINS și a dozelor mari de metotrexat. De asemenea, trebuie luat în considerare potențialul risc de interacțiuni în cazul tratamentului cu doze mici de metotrexat, în special la pacienții cu insuficiență renală. În caz de tratament concomitent, funcția renală trebuie monitorizată.

*Ciclosporină:* Risc crescut de nefrotoxicitate atunci când se administrează concomitent cu medicamente

antiinflamatoare nesteroidiene.

*Mifepristonă*: AINS nu trebuie utilizate timp de 8-12 zile după administrarea mifepristonei, deoarece AINS pot reduce efectul mifepristonei.

*Tacrolimus*: Posibil risc crescut de nefrotoxicitate atunci când AINS sunt administrate concomitent cu tacrolimus.

*Zidovudină*: Risc crescut de toxicitate hematologică atunci când AINS sunt administrate împreună cu zidovudină. Există dovezi ale riscului crescut de apariție a hemartrozei și a hematomului la pacienții HIV (+) cu hemofilia cărora li se administrează tratament concomitent cu zidovudină și ibuprofen.

*Antibiotice din clasa chinolonelor*: Datele obținute din studiile la animale indică faptul că AINS pot crește riscul de convulsii asociate cu administrarea antibioticelor din clasa chinolonelor. Pacienții cărora li se administrează AINS concomitent cu chinolone pot avea un risc crescut de apariție a convulsiilor.

*Derivați de sulfoniluree*: AINS pot crește efectul hipoglicemiant al derivaților de sulfoniluree. Au fost raportate cazuri rare de hipoglicemie la pacienții tratați cu derivați de sulfoniluree care au luat ibuprofen.

*Aminoglicozide*: AINS pot încetini eliminarea aminoglicozidelor.

*Inhibitori ai CYP2C9*: Administrarea concomitentă de ibuprofen cu inhibitori ai CYP2C9 poate crește expunerea la ibuprofen (un substrat al CYP2C9). Într-un studiu cu voriconazol și fluconazol (inhibitori ai CYP2C9), s-a demonstrat o creștere a expunerii la S(+)-ibuprofen cu aproximativ 80% până la 100%. Reducerea dozei de ibuprofen trebuie luată în considerare când se administrează concomitent inhibitori potenți ai CYP2C9, în special atunci când se administrează doze mari de ibuprofen, fie cu voriconazol, fie cu fluconazol.

*Colestiramină*: Tratamentul concomitent cu colestiramină și ibuprofen duce la o absorbție prelungită și redusă (25%) a ibuprofenului. Medicamentele trebuie administrate la interval de cel puțin două ore.

*Extracte din plante*: Ginkgo biloba poate potența riscul de sângerare în caz de tratament concomitent cu AINS.

*Alcool*: Trebuie evitată administrarea ibuprofenului la persoanele care consumă cronic alcool (14-20 de băuturi/săptămână sau mai mult), din cauza riscului crescut de reacții adverse gastro-intestinale semnificative, inclusiv hemoragii.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Inhibarea sintezei de prostaglandine poate avea efecte negative asupra sarcinii și/sau dezvoltării embrionare/fetale. Datele obținute din studii epidemiologice sugerează un risc crescut de avort spontan și de malformații cardiace și gastroschizis după administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine la începutul sarcinii. Riscul absolut de malformație cardiovasculară a crescut de la mai puțin de 1% până la aproximativ 1,5%. Se consideră că riscul crește odată cu doza și durata tratamentului.

La animale, s-a demonstrat că administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine duce la creșterea pierderilor pre- și post-implantare și a letalității embrionare-fetale. În plus, au fost raportate incidențe crescute ale diverselor malformații, inclusiv cardiovasculare, la animalele cărora li s-a administrat un inhibitor al sintezei de prostaglandine în timpul perioadei de organogeneză.

Începând cu săptămâna 20 de sarcină, utilizarea ibuprofenului poate provoca oligohidramnios, care apare în caz de disfuncție renală fetală. Acesta poate apărea la scurt timp după inițierea tratamentului și, de obicei, este reversibil după întreruperea tratamentului. În plus, au fost raportate cazuri de constricție a ductului

arterial în urma tratamentului în timpul celui de-al doilea trimestru, dintre care majoritatea s-au remis după întreruperea tratamentului. Prin urmare, în timpul primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină, ibuprofenul nu trebuie administrat decât dacă este absolut necesar. Dacă ibuprofenul este utilizat de către o femeie care încearcă să rămână gravidă sau care este în primul sau al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie menținută cât mai mică, iar durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil. Monitorizarea prenatală pentru depistarea oligohidramniosului și a constricției 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 oligohidramnios sau constricția ductului arterial.

În timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină, toți inhibitorii sintezei de prostaglandine pot expune fătul la:

- toxicitate cardiopulmonară (constricție/închidere prematură a ductului arterial și hipertensiune pulmonară);
- disfuncție renală (vezi mai sus);

mama și nou-născutul, la sfârșitul sarcinii, la:

- posibilă prelungire a timpului de sângerare, un efect antiagregant care poate apărea chiar și la doze foarte mici;
- inhibare a contracțiilor uterine, având ca rezultat întârzierea sau prelungirea travaliului.

În consecință, ibuprofenul este contraindicat în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3).

#### Alăptarea

Ibuprofenul este excretat în laptele matern, dar la doze terapeutice, în timpul tratamentului pe termen scurt, riscul de influență asupra sugarului pare puțin probabil. Dacă, totuși, se prescrie un tratament pe termen lung, trebuie luată în considerare întârzierea precoce.

#### Fertilitatea

Utilizarea ibuprofenului nu este recomandată la femeile care încearcă să rămână gravide. La femeile care întâmpină dificultăți să rămână gravide sau care sunt supuse unei investigații de infertilitate, trebuie luată în considerare întreruperea administrării ibuprofenului.

Există unele dovezi că medicamentele care inhibă sinteza de ciclooxigenază/prostaglandine pot cauza afectarea fertilității femeilor printr-un efect asupra ovulației. Acest efect este reversibil la întreruperea tratamentului.

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

În general, ibuprofenul nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, unii pacienți care iau ibuprofen pot prezenta amețeală, tulburări de vedere și alte tulburări ale sistemului nervos central (SNC). Deoarece pot apărea aceste reacții adverse, pacienții nu trebuie să desfășoare activități precum conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor decât dacă sunt siguri că tratamentul cu ibuprofen nu le afectează capacitatea de a efectua aceste activități. În combinație cu consumul de alcool, această recomandare se aplică cu atât mai mult.

### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse observate cel mai frecvent sunt de natură gastro-intestinală. Pot apărea ulcere peptice, perforații sau sângerări gastro-intestinale, uneori letale, în special la vârstnici (vezi pct. 4.4). În urma administrării au fost raportate greață, vărsături, diaree, flatulență, constipație, dispepsie, dureri abdominale, melenă, hematemeză, stomatită ulceroasă, exacerbare a colitei și a bolii Crohn (vezi pct. 4.4). Gastrita a fost observată mai puțin frecvent.

#### **Tulburări ale sistemului imunitar**

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate în urma administrării ibuprofenului, care pot consta în:

- a) reacții alergice nespecifice și anafilaxie;



- b) reacții la nivelul tractului respirator, de exemplu, astm bronșic, astm bronșic agravat, bronhospasm, dispnee;
- c) diverse reacții la nivelul pielii, de exemplu, diverse tipuri de erupții cutanate, prurit, urticarie, purpură, angioedem și, foarte rar, eritem polimorf, dermatoze buloase (inclusiv sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică).

### **Infecții și infestări**

A fost descrisă exacerbara inflamațiilor asociate cu infecția cu virusul varicelo-zosterian (de exemplu, dezvoltarea fasceitei necrozante) care coincide cu utilizarea AINS. Dacă în timpul utilizării de ibuprofen apar semnele unei infecții sau infecția se agravează, pacientului i se recomandă să se adreseze medicului fără întârziere.

### **Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat**

În cazuri excepționale, pot apărea infecții cutanate severe, iar în timpul unei infecții cu varicelă pot apărea complicații ale țesuturilor moi (vezi „Infecții și infestări” și pct. 4.4).

### **Tulburări cardiace și vasculare**

Studiile clinice sugerează că utilizarea ibuprofenului, în special la o doză mare de 2400 mg/zi, poate fi asociată cu un risc ușor crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse cel puțin posibil asociate cu administrarea de ibuprofen sunt prezentate conform convenției MedDRA privind frecvența și clasificarea pe aparate, sisteme și organe. Se utilizează următoarele categorii de frecvență: Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), Frecvente ( $\geq 1/100$  și  $<1/10$ ), Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $<1/100$ ), Rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $<1/1\ 000$ ), Foarte rare ( $<1/10\ 000$ ) și Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacții adverse</b>
<b>Infecții și infestări</b>	Mai puțin frecvente	Rinită
	Rare	Meningită aseptică
<b>Tulburări hematologice și limfatică</b>	Rare	Trombocitopenie, neutropenie, agranulocitoză, anemie aplastică, anemie hemolitică, leucopenie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	Mai puțin frecvente	Reacții de hipersensibilitate
	Rare	Lupus eritematos sistemic
	Foarte rare	Reacții de hipersensibilitate severe
<b>Tulburări psihice</b>	Mai puțin frecvente	Insomnie, anxietate
	Rare	Depresie, confuzie, halucinații
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Frecvente	Cefalee, agitație, amețeală, iritabilitate
	Mai puțin frecvente	Parestezie, somnolență
	Rare	Nevrită optică
<b>Tulburări oculare</b>	Mai puțin frecvente	Tulburări de vedere
	Rare	Neuropatie optică toxică
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	Mai puțin frecvente	Tulburări de auz, vertij, tinitus
<b>Tulburări cardiace</b>	Foarte rare	Palpitații, insuficiență cardiacă, infarct miocardic, edem pulmonar acut (vezi pct. 4.4)
<b>Tulburări vasculare</b>	Foarte rare	Hipertensiune arterială

<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Mai puțin frecvente	Astm bronșic, bronhospasm, dispnee
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Frecvente	Greață, vărsături, diaree, constipație, flatulență, dispepsie, dureri abdominale, melenă, hematemeză, hemoragie gastro-intestinală
	Mai puțin frecvente	Gastrită, ulcer duodenal, ulcer gastric, ulcerații bucale, perforație gastro-intestinală
	Foarte rare	Esofagită, pancreatită, stricturi ale intestinului
	Cu frecvență necunoscută	Exacerbare a colitei și a bolii Crohn
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	Mai puțin frecvente	Hepatită, icter, tulburări ale funcției hepatice
	Foarte rare	Insuficiență hepatică
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
	Mai puțin frecvente	Urticarie, prurit, purpură, angioedem, reacție de fotosensibilitate
	Foarte rare	Dermatoze buloase, inclusiv sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică și eritem polimorf, dermatită exfoliativă, alopecie, fascită necrozantă
	Cu frecvență necunoscută	Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS), pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA)
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	Mai puțin frecvente	Nefrotoxicitate în diferite forme, de exemplu, nefrită tubulo-interstițială, sindrom nefrotic și insuficiență renală, insuficiență renală acută
	Foarte rare	Necroză papilară (în special în cazul utilizării pe termen lung, asociată cu creșterea ureei serice)
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Frecvente	Oboseală
	Rare	Edem

#### 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

Agencia 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

### Toxicitate

În general, la doze de până la 100 mg/kg nu s-au observat semne și simptome de toxicitate la copii sau adulți. Cu toate acestea, în unele cazuri poate fi necesar tratament de susținere. La copii, s-a demonstrat că ingerarea a mai mult de 400 mg/kg poate cauza apariția semnelor și simptomelor de toxicitate.

La adulți, relația doză-efect nu este bine definită. Timpul de înjumătățire în caz de supradozaj este de 1,5-3 ore.

### Simptome

Majoritatea pacienților care au ingerat cantități semnificative din punct de vedere clinic de AINS vor manifesta simptome în decurs de 4 până la 6 ore. Simptomele raportate cel mai frecvent includ greață, vărsături, dureri abdominale, letargie și xerostomie. Simptomele efectelor asupra sistemului nervos central (SNC) includ tinitus, cefalee, amețeală, confuzie, somnolență, convulsii și pierdere a conștienței. Au fost raportate rar nistagmus, hipotermie, efecte renale, sângerări gastro-intestinale, comă, apnee, deprimare a

SNC și deprimare respiratorie.

S-au raportat, de asemenea, cazuri de toxicitate cardiovasculară, inclusiv hipotensiune arterială, bradicardie și tahicardie. În intoxicațiile grave, pot apărea insuficiență renală, acidoză metabolică și afecțiuni hepatice. Chiar și un supradozaj semnificativ este, în general, bine tolerat, cu excepția cazului în care este complicat de utilizarea concomitentă a altor medicamente.

### **Abordare terapeutică**

Nu există un antidot specific. Pacienții trebuie tratați simptomatic, după cum este necesar. Contactați centrul local de informare toxicologică pentru cele mai recente informații. Luați în considerare administrarea de cărbune activat dacă pacientul se prezintă în decurs de 1 oră de la ingestia unei cantități potențial toxice. Alternativ, la adulți, trebuie luate în considerare spălăturile gastrice în decurs de o oră de la ingestia unei supradoze care poate pune viața în pericol. Dacă este necesar, trebuie ajustate concentrațiile serice de electroliți. Dacă sunt frecvente sau prelungite, convulsiile trebuie tratate cu diazepam sau lorazepam intravenos. A se administra bronhodilatatoare pentru astmul bronșic.

Trebuie asigurată o diureză bună.

Funcția renală și hepatică trebuie monitorizate îndeaproape.

Pacienții trebuie să fie observați timp de cel puțin patru ore după ingerarea unor cantități potențial toxice.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antiinflamatoare și antireumatice, Nesteroidiene, Derivați de acid propionic, codul ATC: M01AE01

#### Mecanism de acțiune

Ibuprofenul este un derivat de acid propionic cu activitate analgezică, antiinflamatoare și antipiretică. Se consideră că efectele terapeutice ale medicamentului ca AINS rezultă din efectul său inhibitor asupra enzimei ciclooxigenază, ceea ce duce la o reducere însemnată a sintezei de prostaglandine. Ca urmare, are loc o ameliorare simptomatică a inflamației și a durerii.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Datele experimentale sugerează că, în cazul administrării concomitente, ibuprofenul poate inhiba competitiv efectul dozelor mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare. Unele studii farmacodinamice arată că, atunci când au fost administrate doze unice de 400 mg de ibuprofen în decurs de 8 ore înainte de sau în decurs de 30 de minute de la administrarea unei doze de acid acetilsalicilic cu eliberare imediată (81 mg), a apărut o scădere a efectului acidului acetilsalicilic asupra formării de tromboxan sau asupra agregării plachetare. Deși există incertitudini în ceea ce privește extrapolarea acestor date la situația clinică, nu poate fi exclusă posibilitatea ca utilizarea regulată, pe termen lung, a ibuprofenului să reducă efectul cardioprotector al dozelor mici de acid acetilsalicilic. Se consideră că este posibil ca utilizarea ocazională a ibuprofenului să nu aibă niciun efect relevant din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.5).

### **5.2. Proprietăți farmacocinetice**

#### Absorbție

Ibuprofenul este absorbit rapid la nivelul tractului gastro-intestinal, cu o biodisponibilitate de 80-90%. Concentrațiile plasmatice maxime apar la una până la două ore după administrarea formei farmaceutice dozate cu eliberare imediată.

Studiile care includ alimente standard arată că alimentele nu afectează în mod semnificativ biodisponibilitatea totală.

#### Distribuție

Ibuprofenul este legat, în mare măsură, de proteinele plasmatice (99%). Ibuprofenul are un volum de distribuție mic, de aproximativ 0,12-0,2 L/kg la adulți.

### Metabolizare

Ibuprofenul este metabolizat rapid în ficat prin intermediul citocromului P450, cu precădere de enzima CYP2C9, la doi metaboliți primari inactivi, 2-hidroxi-ibuprofen și 3-carboxi-ibuprofen. După administrarea orală a medicamentului, puțin sub 90% din doza de ibuprofen administrată oral se poate regăsi în urină sub formă de metaboliți oxidativi și de glucurono-conjugați ai acestora. O cantitate foarte mică de ibuprofen este excretată nemodificată în urină.

### Eliminare

Excreția prin rinichi este atât rapidă, cât și completă. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al formelor farmaceutice dozate cu eliberare imediată de ibuprofen este de aproximativ 2 ore. La 24 de ore după administrarea ultimei doze, excreția ibuprofenului este practic completă.

### *Grupe speciale de pacienți*

#### *Vârstnici*

În cazul în care nu există insuficiență renală, sunt prezente doar diferențe mici, ne semnificative clinic în profilul farmacocinetic și excreția urinară între tineri și vârstnici.

#### *Copii și adolescenți*

Expunerea sistemică la ibuprofen după administrarea dozei terapeutice ajustată în funcție de greutatea corporală (5 mg/kg până la 10 mg/kg greutate corporală) la copiii cu vârsta de 1 an sau peste pare similară cu cea a adulților.

Copiii cu vârsta cuprinsă între 3 luni până la 2,5 ani au un volum de distribuție (l/kg) și o rată de eliminare (l/kg/oră) a ibuprofenului mai mare decât copiii cu vârsta > 2,5 până la 12 ani.

#### *Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală ușoară au fost raportate valori crescute ale (S)-ibuprofenului liber, ale ASC pentru (S)-ibuprofen și valori mai mari ale raportului ASC al enantiomerilor (S/R), comparativ cu subiecții sănătoși din grupul de control .

La pacienții cu boală renală în stadiu terminal, care fac dializă, fracțiunea liberă medie de ibuprofen a fost de aproximativ 3%, comparativ cu aproximativ 1% la voluntarii sănătoși. Afectarea severă a funcției renale poate duce la acumularea de metaboliți ai ibuprofenului. Semnificația acestui efect este necunoscută. Metaboliții pot fi eliminați prin hemodializă (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

#### *Insuficiență hepatică*

Boala hepatică alcoolică cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată nu a dus la modificarea substanțială a parametrilor farmacocinetici.

La pacienții cu ciroză cu insuficiență hepatică moderată (scor Child Pugh 6-10) tratați cu ibuprofen racemic s-a observat o prelungire medie de 2 ori a timpului de înjumătățire, iar raportul ASC al enantiomerilor (S/R) a fost semnificativ mai mic, comparativ cu cel al subiecților sănătoși din grupul de control, sugerând o afectare a inversiei metabolice a (R)-ibuprofenului la enantiomerul (S) activ (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Principalele manifestări toxice ale ibuprofenului la animale au fost ulcerările gastro-intestinale și reacțiile adverse observate predominant la administrarea de doze mari. S-a demonstrat că DL50 de ibuprofen la animale (800-1 600 mg/kg) este de peste 60 de ori cea mai mare doză unică de ibuprofen utilizată la om (< 12 mg/kg). Potențialul hepatotoxic al ibuprofenului a fost evaluat pe baza experienței cu alte AINS. S-a demonstrat că ibuprofenul are un efect foarte mic sau niciun efect asupra ficatului.

Ibuprofenul nu a prezentat potențial mutagen *in vitro* și nu s-a dovedit a fi carcinogen la șobolani și șoareci. Ibuprofenul nu s-a dovedit a fi genotoxic și nici nu a prezentat toxicitate asupra funcției de reproducere sau dezvoltării.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Glicerol  
Sorbitol lichid (necristalizat) (E 420)  
Gumă xantan  
Celuloză microcristalină și carmeloză sodică  
Polisorbat 80  
Edetat disodic  
Zaharină sodică  
Acid citric monohidrat  
Citratură de sodiu dihidrat  
Benzoat de sodiu (E 211)  
*Aromă de caise care conține:*  
    Propilenglicol (E 1520)  
    Substanță aromatizantă  
    Substanță aromatizantă naturală  
    Ulei de portocale,  
    Ulei de lămâie  
*Aromă de mascare a gustului care conține:*  
    Maltodextrină din cartofi  
    Componente aromatizante  
    Aspartam (E 951)  
    Acesulfam-K (E 950)  
Emulsie de simeticonă 30 la sută  
Clorură de sodiu  
Apă purificată

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Suspensie în ambalaj nedeschis: 3 ani.  
După prima deschidere, suspensia poate fi păstrată timp de 3 luni.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

100 ml suspensie orală este disponibilă într-un ambalaj primar reprezentat de un flacon de sticlă brună, neutră, de 125 ml, prevăzut cu un capac cu filet din polipropilenă, cu un sigiliu din polietilenă sau cu un sistem alternativ de închidere securizată pentru copii, prevăzut cu un capac cu filet din polipropilenă vizibil gravat, cu inel de sigilare și garnitură.  
Cutia de carton conține un (1) flacon și o seringă dozatoare gradată din plastic de 5 ml pentru administrare orală. Seringa dozatoare din plastic de 5 ml pentru administrare orală este gradată la 2,5 ml și la 5 ml pentru a facilita măsurarea dozelor.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

A se agita bine flaconul medicamentului înainte de fiecare utilizare.  
Pentru măsurarea cantității necesare de suspensie se utilizează o seringă gradată din plastic pentru administrare orală. Seringa de plastic este inclusă în ambalaj.

Fără cerințe speciale la eliminare.

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Dr. Max Pharma s.r.o.  
Na Florenci 2116/15  
Nové Město  
110 00 Praga 1  
Republica Cehă

## **8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

15319/2024/01-02

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: februarie 2024

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2024