

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ibalgin Forte 400 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține ibuprofen 400 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare roz, cu diametrul de 12,2 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Ibalgin Forte este indicat pentru:

- tratamentul afecțiunilor reumatismale acute sau cronice: reumatism articular inflamator sau degenerativ, reumatism extraarticular;
- tratamentul simptomatic al afecțiunilor dureroase: cefalee, migrenă (tratament și profilaxie), dureri dentare, dismenoree, dureri osteo-articulare și musculare (inclusiv tendinite, bursite, luxații, entorse);
- tratamentul simptomatic al febrei.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

*Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani*

Doza recomandată inițial este de 200-400 mg ibuprofen, apoi, dacă este necesar, doza se poate repeta la intervale de 4-6 ore, fără a depăși doza maximă de 1200 mg ibuprofen pe zi.

Se recomandă ca durata tratamentului să nu depășească 7 zile.

Dacă la adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste), este necesară administrarea acestui medicament pentru mai mult de 3 zile, sau dacă simptomele persistă, trebuie cerut sfatul unui medic.

##### *Copii cu vârsta sub 12 ani*

La copiii cu vârsta sub 12 ani se recomandă utilizarea formelor farmaceutice adecvate vârstei.

Reacțiile adverse pot fi reduse la minim utilizând cea mai mică doză eficace, pentru cea mai scurtă durată necesară pentru controlul simptomatologiei (vezi pct. 4.4).

## Mod de administrare

Comprimatele filmate se înghit întregi, cu un pahar cu apă, preferabil în timpul meselor.

### *Vârstnici*

Nu este necesară o scădere specifică a dozei, cu excepția cazurilor în care funcția renală sau hepatică sunt afectate.

AINS trebuie administrate cu deosebită atenție la pacienții vârstnici care sunt mult mai predispuși la evenimente adverse și prezintă risc crescut de hemoragii gastro-intestinale potențial letale, ulcerații sau perforații (vezi pct. 4.4).

### *Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată nu este necesară reducerea dozei (pentru pacienții cu insuficiență renală severă, vezi pct. 4.3).

### *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată nu este necesară reducerea dozei (pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă, vezi pct. 4.3).

## **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă, acid acetilsalicilic și alte antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Pacienți cu antecedente de reacții de hipersensibilitate /de exemplu, astm bronșic, urticarie, rinită, polipi nazali sau edem angioneurotic) asociate cu administrarea acidului acetilsalicilic sau a altor AINS;
- Antecedente de hemoragie sau perforație gastro-intestinală, legate de tratamentul anterior cu AINS.
- Ulcer gastro-duodenal activ/hemoragii active sau antecedente de ulcer gastro-duodenal recurent/hemoragii gastro-intestinale recurente (două sau mai multe episoade distincte de ulcerare sau hemoragie confirmate), colită ulceroasă;
- Insuficiență hepatică și/sau renală severă;
- Lupus eritematos sistemic sau alte colagenoze;
- Sarcină (începând cu luna a VI-a);
- Insuficiență cardiacă severă (Clasa IV clasificarea NYHA).
- Deshidratare severă (produsă prin vărsături, diaree sau aport insuficient de lichide)
- Hemoragie cerebrovasculară sau altă hemoragie activă
- Tulburări de coagulare și hematopoieză
- Copii sub 12 ani, pentru care sunt recomandate alte forme farmaceutice, adecvate vârstei.

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

Reacțiile adverse pot fi reduse la minim prin utilizarea dozei minime eficiente, pentru cea mai scurtă durată necesară pentru controlul simptomatologiei (vezi riscurile cardiovasculare și gastro-intestinale, prezentate mai jos).

Utilizarea de Ibalgin Forte concomitent cu AINS, inclusiv cu inhibitori selectivi de 2-ciclooxigenază, trebuie evitată.

Ibalgin Forte trebuie administrat numai după o evaluare strictă a raportului beneficiu/risc în următoarele situații:

- lupus eritematos sistemic (LES) și boala mixtă a țesutului conjunctiv - risc crescut de meningită aseptică (vezi pct. 4.8)
- tulburare congenitală în metabolismul porfirinei (de exemplu, porfirie acută intermitentă);
- primul și al doilea trimestru de sarcină;
- alăptare.

Este necesară atenție sporită în caz de:

- tulburări gastro-intestinale, inclusiv boală intestinală inflamatorie cronică (rectocolită ulcerohemoragică, boală Crohn) (vezi pct. 4.8);
- insuficiență cardiacă și hipertensiune arterială;
- afectare renală (vezi pct. 4.3 și 4.8);
- disfuncție hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.8);
- tulburări de hematopoieză;
- deficit de coagulare a sângelui;
- bronhospasmul, urticaria sau edemul angioneurotic se pot accentua la pacienții cu episod acut sau antecedente de: alergii, febra fânului, rinită cronică, sinuzită, polipi nazali și vegetații adenoidale, boală respiratorie obstructivă cronică, astm bronșic, sau alte afecțiuni alergice;
- imediat după intervenții chirurgicale majore.

Ibuprofenul poate masca semnele sau simptomele unei infecții (febră, durere și edem).

### ***Hemoragie, ulcerație și perforație gastro-intestinală***

Hemoragia, ulcerația sau perforația gastro-intestinală, care poate fi letală, a fost raportată pentru toate AINS și în orice moment al tratamentului, cu sau fără simptome de alarmare sau antecedente de evenimente gastro-intestinale grave.

Riscul de hemoragie, ulcerație sau perforație gastro-intestinală este mai mare odată cu creșterea dozelor de AINS, la pacienții cu antecedente de ulcer, 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.

La acești pacienți și, de asemenea, la pacienții care necesită administrarea concomitentă de doze mici de acid acetilsalicilic sau alte medicamente care pot crește riscul de afecțiuni gastro-intestinale, trebuie luată în considerare terapia asociată cu protectoare gastrice (de exemplu, misoprostol sau inhibitori de pompă de protoni) (vezi mai jos și pct. 4.5).

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

Se recomandă precauție la pacienții cărora li se administrează tratament concomitent cu medicamente care pot crește riscul de ulcerație sau hemoragie, cum sunt corticosteroizii orali, anticoagulantele de tipul warfarinei sau heparinei, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei sau medicamentele antiagregante antiplachetare, cum este acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).

Când apare hemoragia sau ulcerația gastro-intestinală la pacienții aflați în tratament cu Ibalgin Forte, tratamentul trebuie întrerupt.

AINS trebuie administrate cu precauție la pacienții cu antecedente de afecțiuni gastro-intestinale (rectocolită ulcerohemoragică, boală Crohn), deoarece pot determina exacerbară acestor afecțiuni (vezi pct. 4.8).

### ***Vârstnici***

Vârstnicii prezintă o frecvență crescută a reacțiilor adverse la AINS, în special a hemoragiei și perforației gastro-intestinale, care pot fi letale (vezi pct. 4.2).

### ***Copii și adolescenți***

Există risc de apariție a insuficienței renale la copiii și adolescenții care suferă de deshidratare.

### ***Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare***

La pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă congestivă ușoară până la moderată este necesară precauție (monitorizare și recomandări adecvate), deoarece raportările au arătat că tratamentul cu AINS se asociază cu retenție lichidiană și edem.

Studiile clinice sugerează că utilizarea ibuprofenului, în special în doze mari (2400 mg pe zi), poate fi asociată cu o ușoară creștere a riscului de apariție a unor evenimente trombotice arteriale (de exemplu: infarct miocardic sau accident vascular cerebral). În general, studiile epidemiologice nu sugerează că administrarea de doze mici de ibuprofen (de exemplu  $\leq 1200$  mg pe zi) este asociată cu un risc crescut de evenimente trombotice arteriale.

La pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată terapeutic, insuficiență cardiacă congestivă (clasele II-III clasificarea NYHA), boală cardiacă ischemică diagnosticată, boală arterială periferică și/sau boală vasculară cerebrală tratamentul cu ibuprofen trebuie instituit numai după o atentă analiză și trebuie evitată utilizarea de doze mari (2400 mg pe zi).

De asemenea, înainte de inițierea tratamentului de lungă durată la pacienții cu factori de risc pentru evenimente cardiovasculare (de exemplu, hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumători), trebuie efectuată o analiză atentă, în special dacă sunt necesare doze mari de ibuprofen (2400 mg pe zi).

### ***Reacții cutanate severe***

Reacții cutanate grave, unele dintre ele letale, incluzând dermatita exfoliativă, sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică, au fost raportate, foarte rar, în asociere cu utilizarea de AINS (vezi pct. 4.8). Se pare că pacienții prezintă un risc mai mare de apariție a acestor reacții, în faza inițială a terapiei, debutul reacției apărând în majoritatea cazurilor în decursul primei luni de tratament. Au fost raportate cazuri de pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) în asociere cu medicamentele care conțin ibuprofen. Tratamentul cu Ibalgin Forte trebuie întrerupt la prima apariție a unei erupții cutanate tranzitorii, a unor leziuni mucoase sau a oricărui semn de hipersensibilitate.

### ***Efect renal***

Ibuprofen poate determina retenție de sodiu, potasiu și lichid la pacienții care nu au suferit anterior de tulburări renale datorate efectului acestui medicament asupra perfuziei renale. La pacienții predispuși, acesta poate determina edeme sau poate conduce chiar la insuficiență cardiacă sau hipertensiune arterială.

Similar altor AINS, administrarea de lungă durată a ibuprofenului la animale a determinat necroză papilară renală și alte modificări renale patologice. La om, au fost raportate cazuri de nefrită interstițială acută cu hematurie, proteinurie și, episodic, sindrom nefrotic. De asemenea, s-au observat cazuri de toxicitate renală la pacienții la care prostaglandinele joacă un rol compensator în menținerea perfuziei renale. La acești pacienți, administrarea de AINS poate determina o reducere dependentă de doză a formării prostaglandinelor și, secundar, a fluxului sanguin renal care poate precipita decompensarea renală manifestă. Pacienții cu riscul cel mai mare pentru această reacție sunt cei cu disfuncție renală, insuficiență cardiacă, disfuncție hepatică, cei care iau diuretice și inhibitori ai ECA și vârstnicii. La acești pacienți funcția renală trebuie monitorizată periodic, deoarece se poate deteriora după tratamentul cu orice AINS. Întreruperea tratamentului cu AINS este, în general, urmată de revenirea la starea anterioară tratamentului.

### ***Alte precauții***

Bronhospasmul, urticaria sau edemul angioneurotic se pot accentua la pacienții cu sau care au avut în antecedente astm bronșic, rinită cronică, sinuzită, polipi nazali, vegetații adenoide sau afecțiuni alergice.

Ibuprofen poate masca semnele sau simptomele unei infecții (febră, durere și edem).

În tratamentul de lungă durată, la utilizarea de doze mari de analgezice, poate să apară cefaleea care nu trebuie tratată prin creșterea dozelor din acest medicament.

În general, administrarea de rutină a analgezicelor, în special a asocierilor de mai multe substanțe analgezice diferite, poate determina leziuni renale permanente și risc de insuficiență renală (nefropatie determinată de analgezice). Acest risc poate crește în condiții de solicitare fizică, asociată cu pierdere a sărurilor și deshidratare.

Pe durata tratamentului cu ibuprofen, anumite cazuri cu simptome de meningită aseptică, cum sunt redoare de ceafă, cefalee, greață, vărsături, febră sau dezorientare, au fost observate la pacienții cu tulburări autoimune existente (cum sunt lupusul eritematos sistemic, boala mixtă a țesutului conjunctiv).

Aceleași precauții trebuie avute în vedere pentru pacienții cu antecedente de bronhospasm, cu precădere dacă acesta a apărut ca urmare a administrării de medicamente, precum și la pacienții cu afectare a funcțiilor renale și/sau hepatice sau cardiace. La acești pacienți, parametrii clinici și de laborator trebuie monitorizați periodic, mai ales dacă este necesar tratament de lungă durată.

Ibuprofenul, similar altor antiinflamatoare nesteroidiene, poate inhiba temporar agregarea plachetară și prelungește timpul de sângerare; în consecință, trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu deficite intrinseci de coagulare și la pacienții tratați cu anticoagulante și trebuie atent monitorizați.

În cazul tratamentului de lungă durată cu ibuprofen, este necesară monitorizarea periodică a funcției hepatice și a celei renale, precum și a hemogramei, în special la pacienții cu risc mare.

Consumul de alcool etilic trebuie evitat întrucât acesta poate accentua reacțiile adverse ale AINS, în special dacă acestea afectează tractul gastro-intestinal sau sistemul nervos central.

Pacienții care prezintă tulburări de vedere în cursul tratamentului cu Ibalgin Forte trebuie să întrerupă tratamentul și să efectueze un examen oftalmologic.

#### ***Afectarea fertilității la femei***

Există anumite dovezi conform cărora medicamentele care inhibă sinteza de ciclooxygenază / prostaglandine pot afecta fertilitatea la femei, prin efectul pe care îl au asupra ovulației. Acest efect este reversibil la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.6).

#### ***Copii și adolescenți***

Există risc de apariție a insuficienței renale la copiii și adolescenții care suferă de deshidratare.

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

#### *Asocieri nerecomandate:*

*Anticoagulante:* AINS pot crește efectele anticoagulantelor, cum este warfarina sau heparina (vezi pct. 4.4). În cazul unui tratament concomitent, se recomandă monitorizarea statusului coagulării.

*Antiagregante plachetare (de exemplu, clopidogrel și ticlopidină):* AINS nu trebuie asociate cu antiagregante plachetare datorită riscului de efect aditiv la nivelul inhibării funcției plachetare cu creșterea riscului de apariție a hemoragiei gastro-intestinale (vezi pct. 4.4).

*Metotrexat:* AINS inhibă secreția tubulară renală a metotrexatului și anumite interacțiuni metabolice pot apărea, având ca rezultat scăderea clearance-ului metotrexatului. Administrarea de Ibalgin Forte în decurs de 24 ore înainte sau după administrarea de metotrexat poate conduce la o concentrație mărită de metotrexat și la creșterea efectelor toxice ale acestuia. Prin urmare, administrarea concomitentă de AINS cu doze mari de metotrexat trebuie evitată. De asemenea, riscul potențial de interacțiune la un tratament cu doze mici de metotrexat trebuie evaluat, în special la pacienții cu funcție renală afectată. În tratamentul asociat, trebuie monitorizată funcția renală.

*Acid acetilsalicilic:* În general, administrarea concomitentă de ibuprofen și acid acetilsalicilic nu este recomandată din cauza potențialului crescut de apariție a reacțiilor adverse.

Datele experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba competitiv efectul dozelor mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare atunci când sunt administrate concomitent. Deși există

incertitudini în ceea ce privește extrapolarea acestor date la situația clinică, nu poate fi exclusă posibilitatea ca tratamentul regulat, prelungit cu ibuprofen să reducă efectul cardioprotector al acidului acetilsalicilic administrat în doză mică. Se consideră că utilizarea ocazională de ibuprofen nu poate avea vreun efect relevant clinic (vezi pct. 5.1).

*Acid acetilsalicilic sau alte AINS:* datorită efectelor sinergice, utilizarea concomitentă a mai multor AINS poate crește riscul apariției ulcerelor gastro-intestinale și hemoragiei. Prin urmare, administrarea concomitentă de ibuprofen cu alte AINS trebuie evitată (vezi pct. 4.4).

*Trimetoprim:* AINS pot crește riscul de hiperkaliemie al acestui medicament.

*Asocieri care necesită precauție:*

*Moclobemidă:* crește efectul ibuprofenului.

*Diuretice și antihipertensive:* la unii pacienți, medicamentul poate reduce efectele natriuretice ale tiazidelor sau ale altor diuretice, probabil datorită retenției de sodiu asociate cu inhibarea sintezei de prostaglandine la nivel renal de către Ibalgin Forte sau alte antiinflamatoare nesteroidiene. Diureticele și inhibitorii ECA pot crește nefrotoxicitatea AINS. AINS pot reduce efectul diureticelor și al antihipertensivelor, 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 și a unui antagonist de angiotensină II cu un inhibitor de ciclooxigenază poate conduce la deteriorarea suplimentară a funcției rinichilor până la insuficiență renală acută. În mod normal, aceasta este reversibilă. Prin urmare, o astfel de asociere trebuie utilizată numai cu prudență, în special la pacienții vârstnici. Pacienții vor fi instruiți să consume o cantitate suficientă de lichide și în perioada imediat următoare inițierii terapiei asociate, trebuie luată în considerare monitorizarea periodică a parametrilor funcției renale.

*Diuretice care economisesc potasiul:* Administrarea concomitentă de Ibalgin Forte și diuretice care economisesc potasiu sau inhibitori ai ECA poate determina hiperkaliemie. Este necesară monitorizarea atentă a kaliemiei.

*Fenitoină, litiu:* administrarea concomitentă de Ibalgin Forte cu fenitoină sau litiu poate crește concentrația plasmatică a acestor medicamente. Este necesară verificarea concentrațiilor plasmatice ale litiului și se recomandă controlul concentrațiilor plasmatice ale fenitoinii.

*Glicozide cardiace (de exemplu, digoxină):* AINS pot exacerba insuficiența cardiacă, reduce rata de filtrare glomerulară și crește concentrațiile plasmatice ale glicozidelor cardiace. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale digoxinei.

*Captopril:* studii experimentale au indicat faptul că ibuprofen contracarează efectul captoprilului de creștere a excreției de sodiu.

*Aminoglicozide:* AINS pot încetini eliminarea aminoglicozidelor și crește toxicitatea acestora.

*Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS):* risc crescut de apariție a hemoragiei gastro-intestinale (vezi pct. 4.4).

*Ciclosporină:* riscul de lezare a rinichiului de către ciclosporină crește la administrarea concomitentă a anumitor AINS. Acest efect nu poate fi exclus nici pentru asocierea ciclosporinei cu ibuprofen.

*Colestiramină:* tratamentul concomitent cu colestiramină și ibuprofen conduce la absorbția prelungită și redusă a ibuprofenului (25%). Medicamentele trebuie administrate la interval de cel puțin o oră unul de celălalt.

*Tacrolimus:* risc crescut de nefrotoxicitate.

*Zidovudină*: există dovezi ale unui risc crescut de apariție a hemartrozelor și hematoamelor la pacienții cu hemofilia HIV pozitivi care urmează tratament concomitent cu zidovudină și ibuprofen. Pe durata administrării concomitente de zidovudină și AINS, poate crește riscul de hemotoxicitate. Se recomandă efectuarea hemogramei după 1-2 săptămâni de la inițierea utilizării concomitente.

*Ritonavir*: poate crește concentrațiile plasmatice ale AINS.

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

*Probenecid sau sulfînpirazonă*: poate întârzia eliminarea ibuprofenului. Activitatea uricozurică a acestor substanțe este redusă.

*Antibiotice chinolone*: pacienții care iau AINS și chinolone pot prezenta risc crescut de a dezvolta convulsii.

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

*Corticosteroidi*: risc crescut de apariție a ulcerației sau hemoragiei gastro-intestinale (vezi pct. 4.4).

*Alcool etilic, bisfosfonați și pentoxifilină*: pot potența reacțiile adverse gastro-intestinale și riscul de apariție a hemoragiei și ulcerației.

*Baclofen*: creștere a toxicității baclofenului.

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

##### *Sarcină*

Inhibarea sintezei de prostaglandine poate avea o influență negativă asupra sarcinii și/sau a dezvoltării embrionare/fetale.

Datele din studii epidemiologice sugerează o creștere a riscului de avort spontan, de malformații cardiace 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% la aproximativ 1,5%. Se presupune că riscul crește în raport de doză și de durata tratamentului.

La animale, administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandină a avut drept rezultat creșterea numărului de sarcini pierdute pre- și postimplant și a letalității embrio-fetale. În plus, la animalele cărora li s-a administrat un inhibitor al sintezei de prostaglandină în timpul organogenezei a fost raportată creșterea incidenței diverselor malformații, inclusiv cardiovasculare.

Pe durata primului și a celui de al doilea trimestru de sarcină, Ibalgin Forte nu trebuie administrat decât dacă este absolut necesar. Dacă Ibalgin Forte este utilizat de o femeie care încearcă să rămână gravidă sau în timpul primului și al celui de al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie să fie cât mai mică și durata tratamentului să fie cât mai scurtă posibil.

Totuși, în primele 5 luni de sarcină, utilizarea Ibalgin Forte se va face numai dacă este absolut necesar și numai sub supraveghere medicală, după evaluarea raportului beneficiu terapeutic matern-risc potențial la făt.

Administrarea ibuprofenului este contraindicată în cursul ultimului trimestru de sarcină, deoarece poate determina următoarele efecte:

- asupra fătului: toxicitate cardio-pulmonară (hipertensiune arterială pulmonară prin închiderea prematură a canalului arterial și hipertensiune pulmonară), disfuncție renală care poate evolua până la insuficiență renală cu oligohidramnios;

- asupra mamei și fătului (la sfârșitul sarcinii): o posibilă prelungire a timpului de sângerare, un efect antiagregant care poate apărea chiar și la doze foarte mici.;
- asupra mamei: inhibarea contracțiilor uterine, cu întârzierea sau prelungirea travaliului, edeme.

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

#### *Alăptare*

Deoarece ibuprofenul și metaboliții săi se excretă în laptele matern, ca măsură de precauție se recomandă evitarea administrării Ibalgin Forte în timpul alăptării.

#### *Fertilitate*

Utilizarea ibuprofenului poate afecta fertilitatea și nu este recomandat femeilor care încearcă să rămână gravide. La femeile care au dificultăți în a rămâne gravide sau care sunt investigate pentru infertilitate, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu ibuprofen.

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

Ibalgin Forte influențează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje prin reacțiile adverse pe care le poate determina: somnolență, amețeli sau depresie.

### **4.8 Reacții adverse**

Cele mai frecvente evenimente adverse observate sunt de natură gastro-intestinală. Pot apărea ulcere gastro-duodenale, perforație sau hemoragie gastro-intestinală, uneori letală, în special la vârstnici (vezi pct. 4.4). Greață, vărsături, diaree, flatulență, constipație, dispepsie, durere abdominală, melenă, hematemă, stomatită ulcerativă, exacerbarea colitei și bolii Crohn (vezi pct. 4.4) au fost raportate după administrare. Gastrita a fost observată mai puțin frecvent.

Majoritatea reacțiilor adverse sunt dependente de doză. În special, riscul de apariție a hemoragiilor gastro-intestinale depinde de doză și de durata tratamentului. Pentru alți factori de risc cunoscuți, vezi pct. 4.4.

Studiile clinice sugerează că utilizarea ibuprofenului, în special în doze mari (2400 mg zilnic), poate fi asociată cu o ușoară creștere a riscului de apariție a unor evenimente trombotice arteriale (de exemplu infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.4).

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

Reacțiile adverse sunt mai puțin frecvente când doza zilnică maximă este de 1200 mg.

Evaluarea reacțiilor adverse se bazează pe următoarele frecvențe de apariție:

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 ( $< 1/10000$ )

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

#### *Investigații diagnostice*

*Rare:* creștere a uremiei, a valorilor serice ale transaminazelor și a fosfatazei alcaline, scădere a valorilor hemoglobinei și ale hematocritului, inhibare a agregării plachetare, timp de sângerare prelungit, scădere a calcemiei, creștere a uricemiei

#### *Tulburări cardiace*

*Foarte rare:* palpitații, insuficiență cardiacă, infarct miocardic, edem pulmonar acut, edem



### *Tulburări hematologice și limfatice*

*Foarte rare:* tulburări de hematopoieză (anemie, leucopenie, trombocitopenie, pancitopenie, agranulocitoză, anemie hemolitică și anemie aplastică). Primele simptome sau semne pot include: febră, durere în gât, ulceratii la nivelul mucoasei bucale, simptome asemănătoare gripei, fatigabilitate severă, hemoragie nazală și cutanată.

În cazul tratamentului de lungă durată, trebuie verificată periodic hemograma.

### *Tulburări ale sistemului nervos*

*Frecvente:* cefalee, somnolență, vertij, fatigabilitate, agitație, amețeli, insomnie, iritabilitate.

*Foarte rare:* meningită aseptică

Au fost raportate cazuri individuale de cefalee severă, greață, vărsături, febră, redoarea mușchilor gâtului, tulburări senzoriale (semne precoce de meningită).

### *Tulburări oculare*

*Mai puțin frecvente:* tulburări vizuale

*Rare:* ambliopie toxică

Au fost observate reacții oculare reversibile cum ar fi vedere încețoșată și tulburări ale vederii colorate.

### *Tulburări acustice și vestibulare*

*Foarte rare:* tinitus

*Cu frecvență necunoscută:* scăderea auzului

### *Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*

*Mai puțin frecvente:* rinită, bronhospasm

### *Tulburări gastro-intestinale*

*Foarte frecvente:* tulburări gastro-intestinale, cum sunt pirozis, dispepsie, durere abdominală și greață, vărsături, flatulență, diaree, constipație

*Frecvente:* ulcere gastro-intestinale, uneori complicate cu hemoragie și perforație (vezi pct. 4.4), pierdere ocultă de sânge care poate duce la anemie, melenă, hematemeză, stomatită ulcerativă, colită, exacerbare a afecțiunii intestinale inflamatorii, complicații ale diverticulitei colonice (perforație, fistulă)

*Mai puțin frecvente:* gastrită

*Foarte rare:* esofagită, pancreatită, strictură intestinală

### *Tulburări renale și ale căilor urinare*

*Mai puțin frecvente:* dezvoltare de edeme, în special la pacienții cu hipertensiune arterială sau insuficiență renală, sindrom nefrotic, nefrită interstițială care poate fi asociată cu insuficiență renală

*Foarte rare:* necroză papilară renală la utilizarea de lungă durată (vezi pct. 4.4)

### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

*Mai puțin frecvente:* fotosensibilitate

*Foarte rare:* forme severe de reacții cutanate (eritem polimorf, dermatită exfoliativă, reacții buloase, incluzând sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică, alopecie, fasceita necrozantă)

*Cu frecvență necunoscută:* pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA)

### *Tulburări vasculare*

*Foarte rare:* hipertensiune arterială

### *Tulburări ale sistemului imunitar*

*Mai puțin frecvente:* reacții de hipersensibilitate, cum sunt urticarie, prurit, purpură și exantem, precum și crize de astm bronșic (uneori cu hipotensiune arterială)

*Rare:* sindrom de lupus eritematos

*Foarte rare:* reacții de hipersensibilitate severă. Simptomele pot include: edem facial, edem al limbii, edem laringial intern cu constricție a căilor aeriene, dispnee, tahicardie, scădere a tensiunii arteriale până la șoc cu potențial letal.

### *Tulburări hepatobiliare*

*Foarte rare:* disfuncție hepatică, leziuni hepatice, în special la utilizarea de lungă durată, insuficiență hepatică, hepatită acută, icter

### *Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*

Reacțiile generale de hipersensibilitate sunt rare. Simptomele pot fi: febră cu erupții cutanate tranzitorii, dureri abdominale, cefalee, greață și vărsături, meningism și reacții anafilactice.

### *Tulburări psihice*

*Rare:* depresie, labilitate emoțională, confuzie, halucinații, reacții psihotice

Pot fi întâlnite ocazional stomatite, tulburări menstruale.

În cazul în care apar reacții adverse, se impune oprirea imediată a administrării și instituirea tratamentului corespunzător.

### 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  
Bucuresti 011478- RO  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

### Simptomatologie

Majoritatea pacienților care au ingerat o cantitate importantă clinic de AINS vor manifesta cel mult greață, vărsături, durere epigastrică sau mai rar, diaree. De asemenea, pot să apară tinitus, cefalee, amețeli, vertij și hemoragie gastro-intestinală. În cazuri de intoxicare gravă, toxicitatea se manifestă la nivelul sistemului nervos central prin somnolență și episodic, prin excitație și dezorientare sau comă. Episodic, pacienții pot manifesta convulsii. De asemenea, copiii pot dezvolta convulsii mioclonice. În intoxicația gravă poate apărea acidoză metabolică și timpul de protombină/INR poate fi prelungit, posibil datorită activității factorilor de coagulare. Pot apărea insuficiență renală acută, leziuni hepatice, hipotensiune arterială, depresie respiratorie și cianoză. La pacienții cu astm bronșic, există posibilitatea exacerbării astmului bronșic.

### Abordare terapeutică

Tratamentul supradozajului acut: se recomandă efectuarea lavajului gastric cât mai curând posibil, administrare de cărbune activat și un laxativ, inducerea reflexului de vomă. Tratamentul recomandat este simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale - controlul și corectarea echilibrului hidroelectrolitic, menținerea funcțiilor respiratorie și cardiovasculară, administrare de diazepam în caz de convulsii, tratament simptomatic în caz de hipotensiune arterială. Diureza forțată și hemodializa s-au dovedit ineficiente și nu există date disponibile cu privire la hemoperfuzie.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

*Grupa farmacoterapeutică:* antiinflamatoare și antireumatice nesteroidiene, derivați de acid propionic, codul ATC: M01AE01

#### Mecanism de acțiune

Ibuprofenul este un derivat de acid fenilpropionic. Mecanismul de acțiune constă în inhibarea ciclooxigenazei, cu scăderea sintezei prostaglandinelor și a altor compuși de acest tip.

#### Efecte farmacodinamice

Ibuprofenul are efect analgezic, antipiretic și antiinflamator.

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 administrarea unei doze unice de ibuprofen 400 mg în intervalul de 8 ore dinaintea de sau în decurs de 30 de minute de la administrarea unei doze de acid acetilsalicilic (81 mg) sub forma farmaceutică cu eliberare imediată, a determinat un efect scăzut al acidului acetilsalicilic asupra formării de tromboxan sau agregării plachetare. Deși există incertitudini în ceea ce privește extrapolarea acestor date la situația clinică, nu poate fi exclusă posibilitatea ca tratamentul regulat, prelungit cu ibuprofen să reducă efectul cardioprotector al acidului acetilsalicilic administrat în doză mică. Se consideră că utilizarea ocazională de ibuprofen nu poate avea vreun efect relevant clinic (vezi pct. 4.5).

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

#### Absorbție

După administrare orală, ibuprofenul se absoarbe bine și rapid, concentrația plasmatică maximă fiind atinsă după 45 minute, respectiv după 3 ore în cazul ingerării concomitente de alimente.

#### Distribuție

Ibuprofenul se leagă de proteinele plasmatică, însă legarea este reversibilă.

#### Metabolizare

Metabolizarea hepatică este relativ rapidă.

#### Eliminare

Medicamentul se elimină prin urină, în principal sub formă de metaboliți și conjugați ai acestora. O cantitate mică se elimină prin bilă, în scaun.

Timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 2 ore.

Medicamentul se poate acumula în organism în cazul reducerii excreției. Excreția ibuprofenului este completă după 24 ore de la administrarea ultimei doze.

Biodisponibilitatea nu este alterată semnificativ de ingestia de alimente.

Ibuprofenul traversează bariera placentară și pătrunde în laptele matern, în concentrație mai mică de 1 μg/ml.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

#### *Toxicitate după doză unică*

DL<sub>50</sub> la șoareci după administrarea orală este 800 mg/kg, respectiv 320 mg/kg după administrarea intraperitoneală.

DL<sub>50</sub> la șobolani după administrarea orală este 1600 mg/kg, respectiv 1300 mg/kg după administrarea subcutanată.

Deprimarea SNC și efectul ulcerigen la nivelul tubului digestiv au fost evidente la toate animalele rozătoare (moarte).

Ibuprofen a fost administrat la câini în doze de 125 mg/kg și peste, doze toxice ce au determinat eroziuni gastrice și albuminurie. Doze de 20 mg/kg, respectiv 50 mg/kg, nu au demonstrat efecte toxice. Rezultatele au indicat faptul că administrarea de ibuprofen la doze letale produce afecțiuni ale SNC la rozătoare, în timp ce efectele ulcerogene au fost observate la ambele grupuri de animale (chiar și la cele nerozătoare). Efectele ulcerogene sunt determinate atât de activitatea sistemică, cât și de activitatea locală a ibuprofenului. Leziunile gastro-intestinale au fost observate atât după administrarea parenterală cât și după administrarea orală.

#### *Toxicitate după doze repetate*

La 10 șobolani împărțiți în 2 grupe, au fost administrate doze de 180 mg/kg (5 animale), respectiv 60 mg/kg (5 animale), pe o perioadă între 26 de zile și 13 săptămâni. Un mascul a murit datorită leziunilor intestinale. Anemia a fost observată atât la femele cât și la masculi, la sfârșitul administrării. Ibuprofen alterează, de asemenea, masa organelor și masa totală a ficatului, gonadelor și organelor sexuale. Nu au fost observate alterări histologice, cu excepția unui mascul și a trei femele, la care au fost observate ulcerații intestinale. Creșterea masei totale a ficatului și rinichilor sunt probabil asociate cu metabolismul și excreția ibuprofenului.

La câini, după administrarea de ibuprofen în doză de 16 mg/kg și zi, timp de 30 de zile, nu au fost raportate simptome clinice de toxicitate. Totuși, la examinarea postmortem au fost descoperite eroziuni și ulcerații gastrice și inflamații ale intestinelor. Leziuni similare au fost observate la doze de 8 mg/kg și zi, dar nu și la doze de 4 mg/kg și zi.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Nucleu*

Celuloză microcristalină

Amidon de porumb

Croscarmeloză sodică

Stearat de magneziu

Dioxid de siliciu coloidal hidratat

#### *Film*

Hipromeloză 2910/3

Macrogol 6000

Talc

Dioxid de titan (E 171)

Eritrozină (E 127)

Simeticonă emulsie SE 4

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

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

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

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

Cutie cu un blister din PVC/Al a 12 comprimate filmate.

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

Fără cerințe speciale.

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

OPELLA HEALTHCARE ROMANIA SRL  
Str. Gara Herăstrău, nr. 4, Clădirea B, etajul 9  
Sector 2, București, România

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

13314/2020/01

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

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iulie 2020

#### **10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie, 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro> .