

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ibusinus 200 mg/30 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține 200 mg ibuprofen și 30 mg clorhidrat de pseudoefedrină.

Excipient: lactoză super tab spray-dried 108 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate biconvexe, având gravat o linie mediană pe una dintre fețe, de culoare verde. Linia mediană

nu are rol de divizare a comprimatului în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ibusinus este indicat ca antiinflamator, analgezic, antipiretic și decongestionant pentru căile respiratorii superioare și sinusuri la adulți și copii cu vârsta peste 12 ani.

Prin cele două substanțe active—ibuprofen și clorhidrat de pseudoefedrină, determină decongestionarea naso-sinusală și ameliorarea simptomatologiei din cadrul sinuzitelor și afecțiunilor respiratorii. Se recomandă în tratamentul sinuzitelor, rinosinuzitelor, afecțiunilor respiratorii și în tratamentul simptomatic al gripei.

4.2 Doze și mod de administrare

Administrare orală.

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin utilizarea celei mai mici doze eficace pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.4).

Doze

Adulți și copii în vârstă de și peste 12 ani:

Doza inițială recomandată este de 1-2 comprimate filmate.

Dacă este necesar, tratamentul se va continua cu 1-2 comprimate filmate la fiecare 4-6 ore. Nu trebuie depășită o doză zilnică maximă de 6 comprimate filmate (echivalent cu 1200 mg ibuprofen și 180 mg clorhidrat de pseudoefedrină).

Nu trebuie administrat la copii cu vârsta sub 12 ani și greutatea sub 40 Kg.

Vârstnici

Nu este necesară o scădere specifică a dozei, cu excepția cazurilor în care funcția renală sau hepatică este afectată. AINS trebuie administrate cu atenție la pacienții vârstnici care sunt mai predispuși la evenimente adverse și prezintă risc crescut de hemoragii gastro-intestinale, ulceratii sau perforatii (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).

Mod de administrare

Se recomandă administrarea comprimatelor filmate împreună cu un pahar de apă; comprimatele filmate se înghit întregi. Administrarea împreună cu alimente îmbunătățește tolerabilitatea medicamentului.

Dacă este necesar ca acest medicament să fie administrat mai mult de 3 zile pentru febră sau mai mult de 4 zile pentru calmarea durerilor sau dacă simptomele se agravează, pacientul trebuie avertizat să se adreseze unui medic pentru reevaluarea diagnosticului și tratamentului.

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).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipersensibilitate la acid acetilsalicilic și alte antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)
- Pacienți cu antecedente de reacții de hipersensibilitate (de exemplu, bronhospasm, astm bronșic, rinită, angioedem sau urticarie) asociate cu administrarea acidului acetilsalicilic sau a altor AINS
- Ulcer gastro-intestinal/hemoragie activă sau antecedente de ulcer gastro-intestinal/hemoragie recurente (două sau mai multe episoade distincte de ulceratii sau hemoragii dovedite)
- Antecedente de hemoragie sau perforație gastro-intestinală legate de tratamentul anterior cu AINS
- Pacienți cu insuficiență hepatică severă, insuficiență renală severă, boală coronariană sau insuficiență cardiacă severă (Clasa IV calsificarea NYHA) (vezi și pct. 4.4)
- Tulburări hematopoietice de etiologie neprecizată
- Hemoragie cerebrovasculară sau altă hemoragie activă
- Hipertensiune arterială severă sau necontrolată terapeutic
- Angină pectorală
- Diabet zaharat
- Feocromocitom
- Hipertiroidie

- Glaucom cu unghi închis
- Lupus eritematos sistemic
- Hiperplazie de prostată
- Epilepsie
- Administrare concomitentă cu inhibitori de monoaminooxidază (IMAO) sau în interval de două săptămâni de la întreruperea terapiei cu un IMAO
- Copii cu vârsta sub 12 ani și greutatea sub 40 kg
- Ultimul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin administrarea celei mai mici doze eficace pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor (vezi pct 4.2 și riscurile gastro-intestinale și cardiovasculare prezentate mai jos).

Utilizarea de ibuprofen concomitent cu AINS, incluzând inhibitori selectivi de 2-ciclooxigenază, trebuie evitată.

Pacienții tratați cu AINS pe termen lung trebuie investigați medical regulat în vederea monitorizării evenimentelor adverse.

Ibuprofen 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 de metabolizare a porfirinei (de exemplu, porfirie acută intermitentă);
- alcoolism;
- obstrucție piloro-duodenală;
- primul și al doilea trimestru de sarcină;
- alăptare.

Se va acorda o atenție deosebită în următoarele cazuri:

- tulburări gastro-intestinale și 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;
- deficite 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 adenoide, boală respiratorie obstructivă cronică, astm bronșic, sau alte afecțiuni alergice;
- imediat după intervenții chirurgicale majore.

Ibuprofen 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, cu greutate corporală mică, cei care consumă

băuturi alcoolice. 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 tulburări gastro-intestinale, 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 ulcerare 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 ulcerarea gastro-intestinală la pacienții aflați în tratament cu ibuprofen, tratamentul trebuie întrerupt.

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

Vârstnici

Vârstnicii prezintă o frecvență crescută de apariție a reacțiilor adverse la AINS, în special hemoragie și perforație gastro-intestinală, care pot fi letale (vezi pct. 4.2).

Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare

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

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea ibuprofenului, în special în doze mari (2400 mg pe zi) poate fi asociată cu un risc ușor crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu: infarct miocardic și accident vascular cerebral).

În general, studiile epidemiologice nu sugerează că administrarea de doze mici de ibuprofen (de exemplu ≤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 stabilizată terapeutic, 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).

Reacții cutanate

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.

Tratamentul cu ibuprofen trebuie întrerupt la prima apariție a unei erupții cutanate tranzitorii, a unor leziuni mucoase sau a oricărui semn de hipersensibilitate.

În cazuri excepționale, *varicela* se poate afla la originea unor complicații ale infecțiilor grave cutanate sau ale țesutului subcutanat. Până în prezent, nu poate fi eliminat rolul AINS în agravarea acestor simptome. Astfel, este recomandată evitarea utilizării Ibusinus în cazul varicelei.

Efect renal

Ibuprofen poate determina retenție de sodiu, potasiu și lichide 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.

Neuropatie optică ischemică

Cu pseudoefedrina au fost raportate cazuri de neuropatie optică ischemică. Administrarea pseudoefedrinei trebuie întreruptă dacă are loc pierderea bruscă a vederii sau reducerea acuității vizuale, cum este scotomul.

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 pierderea sărurilor și deshidratare.

Administrarea trebuie făcută cu precauție în cazul afectării renale ușoare sau moderate (în special în cazul asocierii cu afecțiuni cardiovasculare).

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).

Ibuprofen poate inhiba temporar agregarea plachetară și poate prelungi timpul de sângerare. Prin urmare, pacienții cu deficit de coagulare sau cei aflați sub terapie cu anticoagulante trebuie atent monitorizați.

În cazul tratamentului de lungă durată cu ibuprofen, este necesară monitorizarea periodică a funcției hepatice 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 tratați cu ibuprofen trebuie să raporteze medicului curant semnele sau simptomele de ulcerare sau hemoragie gastro-intestinală, tulburările de vedere sau alte simptome oculare, erupția cutanată tranzitorie, creșterea în greutate sau edemul.

Din cauza pseudoefedrinei din compoziția sa, medicamentul trebuie utilizat cu precauție la pacienții care este necesară prudență în cazul pacienților tratați simultan cu simpatomimetice de tipul derivaților de ergotamină, antidepressive triciclice, unii ISRS (inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei) și medicamente cu efect supresor asupra activității SNC.

Afectarea fertilității la femei

Există anumite dovezi conform cărora medicamentele care inhibă sinteza de ciclooxigenază/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).

Sportivi

Acest medicament conține o substanță activă care poate determina pozitivarea testelor antidoping.

Ibusinus conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Pentru ibuprofen

Utilizarea concomitentă de ibuprofen cu următoarele substanțe trebuie evitată:

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 efectul dozelor mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent. Cu toate acestea, deoarece informațiile sunt limitate, iar extrapolările datelor ex vivo la situațiile clinice sunt nesigure nu poate fi formulată o concluzie definitivă în cazul utilizării regulate a ibuprofenului și este puțin probabil să apară un efect relevant clinic în cazul utilizării ocazionale a ibuprofenului (vezi pct.5.1). În general, administrarea concomitentă de ibuprofen și acid acetilsalicilic nu este recomandată din cauza potențialului crescut de apariție a reacțiilor adverse.

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).

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.

Ticlopidină: AINS nu trebuie asociate cu ticlopidina datorită riscului de efect aditiv la nivelul inhibării funcției plachetare.

Metotrexat: AINS inhibă secreția tubulară renală a metotrexatului și anumite interacțiuni metabolice pot apărea, având ca rezultat scăderea clearance-ului metotrexatului. Administrarea de Ibuprofen Alchemia 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.

Ibuprofen (ca alte AINS) trebuie luat numai cu prudență în asociere cu următoarele substanțe:

Moclobemidă: crește efectul ibuprofenului.

Fenitoină, litiu: administrarea concomitentă de Ibuprofen 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, digoxina): AINS pot exacerba insuficiența cardiacă, reduce rata de filtrare glomerulară și pot crește concentrațiile plasmatice ale glicozidelor cardiace. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale digoxinei.

Diuretice și antihipertensive: 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. Administrarea concomitentă de Ibuprofen Alchemia și diuretice care economisesc potasiu sau inhibitori ai ECA poate determina hiperkaliemie. Este necesară monitorizarea atentă a kaliemiei.

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

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

Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS): risc crescut de apariție a hemoragiei gastrointestinale (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 sulfonpirazonă: 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.

Corticosteroizi: risc crescut de apariție a ulcerăției sau hemoragiei gastro-intestinale (vezi pct. 4.4).

Antiagregante plachetare (de exemplu, clopidogrel și ticlopidină): creștere a riscului de apariție a hemoragiei gastro-intestinale (vezi pct. 4.4).

Alcool etilic, bisfosfonați și oxpentifilină (pentoxifilină): pot potența reacțiile adverse gastro-intestinale și riscul de apariție a hemoragiei și ulcerăției.

Baclofen: creștere a toxicității baclofenului.

Pentru pseudoefedrină

Asocieri contraindicate:

IMAO non-selective (iproniazida): interacțiunea este posibilă până la 14 zile de la întreruperea unui astfel de tratament; risc de hipertensiune arterială paroxistică și hipertermie cu potențial letal.

Asocieri nerecomandate:

Simpatomimetice: clorhidratul de pseudoefedrină poate suprima parțial acțiunea hipotensivă a medicamentelor care interferează cu acțiunea simpatomimetică: bretilium, betanidină, guanetidină, debrisoquină, metildopa, blocante α - și β - adrenergice.

Asocieri care necesită precauție:

Anestezice volatile halogenate: risc de puseu hipertensiv. În caz de intervenție chirurgicală programată este preferabil să se întrerupă tratamentul cu câteva zile anterior acesteia.

IMAO selective: în lipsa datelor clinice, asocierea cu amine alfa simpatomimetice se face numai dacă este absolut necesar.

Glicozide digitalice, chinidină: pseudoefedrina poate crește riscul de apariție a aritmiilor la pacienții care primesc glicozide digitalice sau chinidină.

Antidepresive triciclice: administrarea concomitentă cu antidepresive triciclice poate induce hipertensiune arterială, aritmie și tahicardie sau poate potența manifestările activității anticolinergice (pericol de apariție a ocluziilor intestinale, retenție urinară, glaucom). Dacă este necesară utilizarea acestei asocieri de medicamente, se recomandă reducerea dozei de antidepresive și monitorizarea atentă a stării clinice a pacientului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Ibuprofen nu se administrează în timpul sarcinii și alăptării.

Sarcina

Medicamentul nu trebuie administrat în timpul sarcinii din cauză că inhibarea sintezei de prostaglandine de către ibuprofen 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.

Dacă ibuprofenul este utilizat de o femeie care încearcă să rămână gravidă doza trebuie să fie cât mai mică și durata tratamentului să fie cât mai scurtă posibil. În al treilea trimestru de sarcină, toți inhibitorii sintezei de prostaglandină pot expune:

● fătul la:

- toxicitate cardiopulmonară (cu închiderea prematură a canalului arterial și hipertensiune pulmonară);
- disfuncție renală, care poate evolua până la insuficiență renală cu oligohidramnios;

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

- o posibilă prelungire a timpului de sângerare, un efect antiagregant care poate să apară chiar și la doze foarte mici.

- inhibarea contracțiilor uterine, cu întârzierea sau prelungirea travaliului de către ibuprofen.

- există o posibilă relație între apariția de malformații fetale și expunerea la pseudoefedrină în primul trimestru de sarcină.

Alăptarea

Administrarea medicamentului la femeile care alăptează este contraindicată deoarece:

- ibuprofenul este excretat în laptele uman, deși la doze terapeutice în timpul tratamentului de scurtă durată, riscul de afectare a sugarului pare puțin probabil.

- pseudoefedrina se excretă în laptele matern în cantitate mare și poate determina reacții adverse cardiovasculare și neurologice la sugar.

Fertilitatea

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

Au fost raportate în cazul administrării combinației ibuprofen și clorhidrat de pseudoefedrină ca reacții adverse mai puțin frecvente: cefalee, oboseală, somnolență, nervozitate, vertij, astenie, palpitații și tulburări de vedere.

Se recomandă evitarea administrării medicamentului Ibusinus în cazul persoanelor ce conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse observate sunt de natură gastro-intestinală.

Pot apărea ulcere gastroduodenale, perforație sau hemoragie gastro-intestinală, uneori letală, în special la vârstnici (vezi pct. 4.4).

După administrarea medicamentului au fost raportate greață, vărsături, diaree, flatulență, constipație, dispepsie, durere abdominală, melenă, hematemeză, stomatită ulcerativă, exacerbarea colitei și a bolii Crohn (vezi pct. 4.4).

Gastrita a fost observată mai puțin frecvent. Riscul de apariție a hemoragiilor gastro-intestinale depinde de doză și de durata tratamentului. Au fost raportate în tratamentul cu AINS: edeme, hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă.

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea ibuprofenului, în special în doze mari (2400 mg zilnic) și în tratament de lungă durată, 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).

Au fost raportate în tratamentul cu pseudoefedrină: dispepsie, tulburări gastro-intestinale, hemoragii, greață, vărsături, diaree, polidipsie, reacții alergice, hipersudorație, cefalee, amețeli, palpitații, tahicardie, aritmii, crize hipertensive, crize de glaucom cu unghi închis, stări de neliniște, insomnie, probleme urinare (disurie, retenție urinară) în special în caz de afecțiuni uretro-prostatice preexistente. Pot apărea slăbiciune musculară, tremor, anxietate, halucinații, trombocitopenie. Reacțiile adverse sunt mai puțin frecvente când doza zilnică maximă este de 1200 mg.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită utilizând următoarea convenție: 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).

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Rare	Meningită aseptică cu redoare a cefei, cefalee, greață, vărsături, febră sau tulburări de conștiință. Pacienții cu boli autoimune (LES, boala mixtă a țesutului conjunctiv) par a fi predispuși la meningită aseptică.

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
	Foarte rare	A fost descrisă exacerbarea inflamațiilor provocate de infecții (de exemplu, dezvoltare a fazei necrozante), care coincide cu utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene. Este posibil ca aceasta să fie consecința mecanismului de acțiune al medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene. Ca urmare, dacă în timpul utilizării apar semne ale unei infecții sau infecția se agravează, pacientul trebuie avertizat să se adreseze imediat medicului. Consultul medical este necesar pentru a se investiga dacă există indicație de terapie antiinfecțioasă/antibiotică.
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte rare	Tulburări de hematopoieză (anemie, leucopenie, trombocitopenie, pancitopenie, agranulocitoză). Primele simptome sau semne pot include: febră, durere în gât, ulceratii la nivelul mucoasei bucale, manifestări asemănătoare gripei, fatigabilitate severă, epistaxis și hemoragie cutanată. În cazul terapiei pe termen lung, se recomandă verificarea periodică a hemogramei. Anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	S-au raportat următoarele reacții de hipersensibilitate cum sunt: - reacții alergice nespecifice și anafilactoidice; - reacții la nivelul aparatului respirator cum sunt astm bronșic, astm bronșic agravat, bronhospasm sau dispnee (uneori cu hipotensiune arterială).; - tulburări cutanate, inclusiv erupții cutanate de diferite tipuri, prurit, urticarie, purpură și exantem. În acest caz, pacientul va fi instruit să informeze imediat medicul și să nu mai utilizeze Ibusinus.
	Foarte rare	Reacții de hipersensibilitate severă. Simptomele pot include: edem facial, edem al limbii, edem laringian intern cu constricție a căilor aeriene, dispnee, tahicardie, scădere a tensiunii arteriale până la șoc cu potențial letal. Reacții buloase care includ sindromul Stevens-Johnson, necroliza epidermică toxică și eritem polimorf. Dacă apare unul dintre aceste simptome, ceea ce se poate întâmpla chiar de la prima administrare, este necesară intervenția imediată a unui medic.
Tulburări psihice	Foarte rare	Reacții psihotice, halucinații depresie, labilitate emoțională.
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Tulburări ale sistemului nervos central, cum sunt cefalee, vertij, somnolență, anxietate, insomnie, iritabilitate, stări de agitație, oboseală.
	Cu frecvență necunoscută	Accident vascular cerebral cauzat de riscul ușor crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale.
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Tulburări de vedere
	Rare	Discromatopsie și ambliopie toxică
	Cu frecvență	Crize de glaucom cu unghi închis, neuropatie optică

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
	necunoscută	ischemică
Tulburări acustice și vestibulare	Rare	Tinitus, tulburări auditive și vertij.
Tulburări cardiace	Rare	Insuficiență cardiacă
	Foarte rare	Palpitații, tahicardie, aritmii, infarct miocardic
Tulburări vasculare	Foarte rare	Hipertensiune arterială, Hipotensiune arterială
	Cu frecvență necunoscută	Crize hipertensive
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte rare	Bronhospasm mai ales la pacienții cu astm bronșic, exacerbare a astmului bronșic
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață, vărsături, pirozis, diaree, constipație, flatulență.
	Frecvente	Manifestări la nivelul tractului gastro-intestinal, cum sunt: dispepsie, dureri abdominale, și sângerări gastro-intestinale minore care, în cazuri excepționale, pot cauza anemie.
	Mai puțin frecvente	Ulcere gastro-intestinale, potențial cu hemoragie și perforare (cu hematemză, melenă). Perforarea unei diverticulite. Stomatite ulcerative, exacerbare a colitei și bolii Crohn (vezi pct. 4.4), gastrită
	Foarte rare	Esofagită, pancreatită, formare a stricturilor intestinale, cu aspect de diafragmă. Pacientul va fi instruit să întrerupă administrarea medicamentului și să meargă imediat la medic, dacă apare durere severă la nivelul abdomenului superior, greață și vărsături .
Tulburări hepatobiliare	Rare	Modificări ale funcției hepatice (de regulă reversibile)
	Foarte rare	Disfuncție hepatică, distrugere hepatică, în special în cadrul terapiei pe termen lung, insuficiență hepatică, hepatită acută
Afecțiuni cutanate sau ale țesutului subcutanat	Foarte rare	Alopecie În cazuri excepționale, în timpul unei infecții cu varicelă pot apărea infecții cutanate severe și complicații la nivelul țesuturilor moi (vezi și „Infecții și infestări”).
	Cu frecvență necunoscută	Hipersudorație
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Cu frecvență necunoscută	Slăbiciune musculară, tremor.
Tulburări renale și ale căilor urinare	Rare	Oligurie, distrugere a țesutului renal (necroză papilară) care poate duce la insuficiență renală și concentrații plasmatice mari ale acidului uric.
	Foarte rare	Formare a edemelor, mai ales la pacienții cu hipertensiune arterială sau insuficiență renală, sindrom nefrotic, nefrită interstițială, care poate fi însoțită de insuficiență renală acută. Ca urmare, funcția renală trebuie verificată periodic. Cistită, hematurie.

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
	Cu frecvență necunoscută	Disurie, retenție urinară, în special în caz de afecțiuni uretro-prostatice preexistente.
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte rare	Retenție de sodiu și lichide. Edeme
	Cu frecvență necunoscută	Polidipsie
Investigații diagnostice	Rare	Creștere a uremiei, a concentrațiilor plasmatice 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

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 prin intermediul sistemului național de raportare, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România:

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptomatologie

În cazul supradozajului pot apărea următoarele semne și simptome: vertij, bradicardie, palpitații, tahicardie, durere abdominală, greață și vărsături, disfuncții hepatice, hiperkaliemie, acidoză metabolică, convulsii, amețeli, somnolență, cefalee, tremor, pierderea stării de conștiență, agitație, anxietate, iritabilitate, nervozitate, insomnie, insuficiență renală, dispnee și detresă respiratorie, hipotensiune sau hipertensiune arterială.

Abordare terapeutică

Datorită absorbției rapide din tractul gastro-intestinal a celor două substanțe active, administrarea de emetizante sau lavajul gastric trebuie efectuate în primele 4 ore pentru a fi eficiente. Cărbunele medicinal este util numai dacă este administrat în prima oră după supradozaj. Sunt necesare monitorizarea cardiacă, precum și determinarea concentrației plasmatice a electrolitilor. Dacă apar semne de toxicitate cardiacă, se va administra propranolol intravenos.

În eventualitatea scăderii kaliemiei se va începe administrarea unei perfuzii cu o soluție diluată de clorură de potasiu. Deși pacientul poate prezenta hipokalemie, este puțin probabilă pierderea foarte mare de potasiu, astfel încât trebuie evitată administrarea excesivă de potasiu. Timp de câteva ore după administrarea clorurii de potasiu se recomandă monitorizarea continuă a kaliemiei.

În caz de convulsii sau delir se administrează intravenos diazepam.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: decongestive nazale de uz sistemic, simpatomimetice, pseudoefedrină în combinații, codul ATC: R091BA52.

Ibuprofen

Ibuprofenul este un AINS cu acțiune antiinflamatoare, analgezică și antipiretică. Modelele convenționale de durere și inflamație din experimentele la animale arată că ibuprofenul inhibă eficace sinteza de prostaglandine. La om, ibuprofenul reduce durerea, posibil determinată de inflamație sau conexă acesteia, edemul și febra. Ibuprofenul exercită un efect inhibitor asupra sintezei de prostaglandine prin inhibarea activității ciclooxigenazei. În plus, ibuprofenul are efect inhibitor asupra agregării plachetare indusă de ADP (adenozin difosfat) sau colagen.

Datele experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba efectul dozelor mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent. Într-unul din studii, atunci când o singură doză de ibuprofen 400 mg a fost administrată cu 8 ore înainte de sau la 30 de minute după administrarea de acid acetilsalicilic (81 mg) într-o formă farmaceutică cu eliberarea imediată, a apărut o scădere a efectului acidului acetilsalicilic asupra formării tromboxanului sau a agregării plachetare. Cu toate acestea, deoarece informațiile sunt limitate iar extrapolările datelor ex vivo la situațiile clinice sunt nesigure nu poate fi formulată o concluzie definitivă în cazul utilizării regulate a ibuprofenului și este puțin probabil să apară un efect relevant clinic în cazul utilizării ocazionale a ibuprofenului.

Ibuprofenul inhibă sinteza de prostaglandine din uter, reducând astfel presiunea intrauterină de repaus și activă, contracțiile uterine periodice și cantitatea de prostaglandine eliberate în circulație. Se presupune că aceste modificări explică atenuarea durerilor menstruale. Ibuprofenul inhibă sinteza renală de prostaglandine care poate conduce la insuficiență renală, retenție de lichide și insuficiență cardiacă la pacienții cu risc (vezi pct. 4.3).

Prostaglandinele au legătură cu ovulația și, prin urmare, utilizarea medicamentelor inhibitoare ale sintezei de prostaglandine pot afecta fertilitatea la femei (vezi pct. 4.4, 4.6 și 5.3).

Clorhidratul de pseudoefedrină

Clorhidratul de pseudoefedrină este un simpatomimetic indirect, cu acțiune mixtă, predominant alfa, care determină vasoconstricția mucoasei nazale, reducând în acest fel rinoreea și congestia nazală; are efecte minore și ne semnificative asupra tensiunii arteriale și SNC. Este un stereoizomer dextrogir al efedrinei cu proprietăți vasoconstrictoare, bronhodilatatoare și decongestionante asupra membranelor hiperemice ale căilor respiratorii superioare și efecte ne semnificative asupra tensiunii arteriale și SNC. Instalarea efectului decongestiv se observă la 30 minute după administrarea orală și durează aproximativ 4 ore.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Ibuprofen

După administrare orală, ibuprofenul se absoarbe bine și rapid (este absorbit parțial în stomac și apoi este absorbit complet în intestinul subțire), concentrația plasmatică maximă fiind atinsă după 45 minute, respectiv după 3 ore în cazul ingerării concomitente de alimente.

Ibuprofenul se leagă de proteinele plasmatică, însă legarea este reversibilă. Legarea de proteinele plasmatică este de aproximativ 99%.

Metabolizarea hepatică este relativ rapidă.

După metabolizarea hepatică (hidroxilare, carboxilare), metaboliții inactivi din punct de vedere farmacologic sunt eliminați complet, în principal pe cale renală (90%), dar și pe cale biliară. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare la indivizii sănătoși și la cei cu boli hepatice și renale este de 1,8 – 3,5 ore.

Medicamentul se poate acumula în organism în cazul reducerii excreției.

Excreția ibuprofenului este completă după 24 ore de la administrarea ultimei doze.

Biodisponibilitatea este influențată nesemnificativ de alimente. Ibuprofenul traversează bariera placentară și se excretă în laptele matern, în concentrație mai mică de 1 μg/ml.

Pseudoefedrina

După administrare orală, clorhidratul de pseudoefedrină se absoarbe rapid și aproape complet din tractul gastro-intestinal. Antiacidele (de exemplu hidroxidul de aluminiu) favorizează absorbția după administrarea orală (caolinul, din contră, o reduce).

Pseudoefedrina se distribuie în toate țesuturile și fluidele organismului (inclusiv în laptele uman). Între 70-90% se excretă sub formă nemodificată în urină. 1 până la 6% se excretă sub forma metabolitului activ norpseudoefedrină.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare variază în funcție de pH-ul urinar între 5-16 ore; excreția urinară este diminuată de alcalinizarea urinei.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile la animale, toxicitatea subcronică și cronică a ibuprofenului a demonstrat, în principal, leziuni și ulcerații la nivelul tractului gastro-intestinal.

Studiile *in vitro* și *in vivo* nu au decelat indicii cu relevanță clinică ale existenței unor efecte mutagene ale ibuprofenului. În studiile efectuate la șobolani și șoareci nu au fost găsite dovezi ale unor efecte carcinogene ale ibuprofenului.

Ibuprofenul a determinat inhibiția ovulației la iepuri, precum și tulburări de implantare la diverse specii de animale (iepuri, șobolani, șoareci). Studiile experimentale la șobolani și iepuri au indicat faptul că ibuprofenul traversează placenta. După administrarea unor doze toxice pentru mamă, un număr mare de malformații (defecte septale ventriculare) au apărut la puii de șobolani.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză super tab spray-dried

Amidon de porumb

Stearat de magneziu

Talc

Celuloză microcristalină

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Film:

Alcool polivinilic parțial hidrolizat

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol 3350

Talc

Galben de chinolină (E 104)
Indigotină (E 132)

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 1 blister din PVC/Al a câte 10 comprimate filmate.
Cutie cu 1 blister din PVC/Al a câte 12 comprimate filmate.
Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 6 comprimate filmate.
Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate filmate.
Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 12 comprimate filmate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

LABORMED PHARMA S.A.
B-dul Theodor Pallady nr. 44B
Sector 3, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13503/2020/01-02-03-04-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2010
Data reînnoirii - Septembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie, 2023

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