

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ibuprofen Kabi 400 mg soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml soluție conține ibuprofen 4 mg.

Fiecare flacon de 100 ml conține ibuprofen 400 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare ml soluție conține sodiu 3,71 mg.

Fiecare flacon de 100 ml conține sodiu 371 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă.

Soluție perfuzabilă limpede și incoloră.

pH: 7,2 – 8,0

Osmolalitate: 270 – 330 mOsm/kg

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ibuprofen Kabi este indicat la adulți:

- pentru tratamentul simptomatic pe termen scurt al durerii acute moderate și
- pentru tratamentul simptomatic pe termen scurt al febrei

atunci când administrarea pe cale intravenoasă este justificată clinic și atunci când administrarea pe alte căi nu este posibilă.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

Pacienții trebuie trecuți la tratamentul cu administrare orală cât mai curând posibil.

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

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

Adulți

Doza recomandată de ibuprofen este de 400 mg, cu administrarea la interval de 6 până la 8 ore, după

cum este necesar. Doza zilnică maximă recomandată este de 1200 mg și nu trebuie depășită.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Trebuie luate măsuri de precauție în cazul tratamentului la pacienții vârstnici care sunt, în general, mai predispuși la reacții adverse (vezi pct. 4.4 și 4.8) și care prezintă probabilitate crescută de disfuncție renală, hepatică sau cardiovasculară precum și de utilizare a medicațiilor concomitente. Tratamentul trebuie reevaluat la intervale regulate și întrerupt dacă nu se observă niciun beneficiu sau dacă apare intoleranță.

Insuficiența renală

Trebuie luate măsuri de precauție atunci când AINS sunt utilizate la pacienți cu insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, doza inițială trebuie redusă și funcția renală trebuie monitorizată. Acest medicament este contraindicat la pacienți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3).

Insuficiența hepatică

Trebuie luate măsuri de precauție atunci când AINS sunt utilizate la acest grup de pacienți, cu toate că nu au fost observate diferențe în ceea ce privește profilul farmacocinetic. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, tratamentul trebuie început cu doze reduse și pacienții trebuie să fie monitorizați atent. Acest medicament este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Nu au fost încă stabilite siguranța și eficacitatea Ibuprofen Kabi în cazul utilizării la copii și adolescenți. Prin urmare, Ibuprofen Kabi nu trebuie utilizat la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă.

Soluția trebuie administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 de minute.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Antecedente de bronhospasm, astm bronșic, rinită, angioedem sau urticarie asociate cu administrarea de acid acetilsalicilic (AAS) sau alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).
- Afecțiuni care implică o tendință crescută la sângerare sau sângerare activă, cum ar fi trombocitopenia.
- Ulcer gastroduodenal activ/ hemoragie activă sau în antecedente (două sau mai multe episoade distincte, dovedite, de ulcerare sau sângerare).
- Antecedente de sângerare sau perforare gastro-intestinală, asociată tratamentului anterior cu AINS.
- Sângerare cerebrovasculară sau altă sângerare activă.
- Insuficiență hepatică sau renală severă.
- Insuficiență cardiacă severă (clasa IV NYHA).
- Deshidratare severă (cauzată de vărsături, diaree sau aport insuficient de lichide).
- Ultimul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Trebuie evitată utilizarea ibuprofenului concomitent cu AINS, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxygenază-2 (coxibi).

Pacienții vârstnici prezintă o frecvență crescută de apariție a reacțiilor adverse la AINS, în special sângerare și perforare gastro-intestinală, care pot fi letale (vezi pct. 4.8).

Riscuri gastro-intestinale

Sângerarea gastro-intestinală, ulcerarea și perforația cu potențial letal au fost raportate în cursul tratamentului cu toate tipurile de AINS, cu sau fără simptome de avertizare sau antecedente de evenimente gastro-intestinale grave.

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

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

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

Când apare sângerarea sau ulcerarea gastro-intestinală la pacienții tratați cu ibuprofen, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.3).

AINS trebuie administrate cu grijă la pacienții cu antecedente de boală gastro-intestinală (colită ulcerativă, boală Crohn), deoarece aceste afecțiuni se pot agrava (vezi pct. 4.8).

Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare

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

Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată terapeutic, insuficiență cardiacă congestivă (clasa II-III NYHA), boală cardiacă ischemică cunoscută, boală arterială periferică și/sau boală cerebrovasculară trebuie tratați cu ibuprofen numai după o atentă evaluare a situației și dozele mari (2400 mg/zi) trebuie evitate.

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

Au fost raportate cazuri de sindrom Kounis la pacienții tratați cu Ibuprofen Kabi. Sindromul Kounis a fost definit ca simptome cardiovasculare secundare unei reacții alergice sau hipersensibile asociate cu constricția arterelor coronare și care pot duce la infarct miocardic.

Reacții adverse cutanate severe (RACS)

Reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv dermatită exfoliativă, eritem multiform, sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET), reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) și pustuloză exantematoasă generalizată acută (PEGA), care poate pune viața în pericol sau poate fi fatală, au fost raportate în asociere cu utilizarea de ibuprofen (vezi pct. 4.8). Majoritatea acestor reacții au apărut în prima lună.

Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, tratamentul cu ibuprofen trebuie retras imediat și se va lua în considerare un tratament alternativ (după caz).

Insuficiență hepatică sau renală

Ibuprofenul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de boală hepatică sau renală și, în mod special, în cursul tratamentului concomitent cu diuretice, întrucât inhibitorii de prostaglandine pot

cauza retenție de lichid și afectare a funcției renale. La acești pacienți, ibuprofenul trebuie administrat la cea mai mică doză posibilă iar funcția renală a pacientului trebuie monitorizată cu regularitate. În caz de deshidratare, se va asigura un aport de lichide suficient. Se recomandă o deosebită precauție în cazul pacienților deshidratați, de exemplu din cauza diareei, întrucât deshidratarea poate fi un factor declanșator pentru apariția insuficienței renale.

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

Ibuprofenul poate cauza creșteri ușoare și tranzitorii ale unora dintre parametrii funcției hepatice, precum și creșteri semnificative ale valorilor serice ale transaminazelor. Dacă există o creștere semnificativă a acestor parametri, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.3).

Reacții anafilactoide

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

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

Tulburări respiratorii

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

Efecte hematologice

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

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

Prin urmare, pacienții cu tulburări de coagulare sau cei care sunt supuși intervențiilor chirurgicale trebuie monitorizați. Este necesară o vigilență medicală deosebită în cazul utilizării la pacienți aflați imediat după o intervenție chirurgicală majoră.

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

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

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

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

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

Meningită aseptică

Au fost raportate unele cazuri de meningită aseptică asociate cu utilizarea ibuprofenului la pacienți cu lupus eritematos sistemic (LES). Deși are o probabilitate mai mare de apariție la pacienți cu LES și

boli de țesut conjunctiv asociate, meningita aseptică a fost raportată și la unii pacienți care nu aveau nicio boală cronică preexistentă. Prin urmare, acest lucru trebuie luat în considerare la administrarea acestui tratament (vezi pct. 4.8).

Mascarea simptomelor infecțiilor preexistente

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

Efecte oftalmologice

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

Altele

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

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

AINS pot masca simptomele unei infecții concomitente.

Interferență cu testele de laborator

- Timpul de sângerare (poate fi prelungit timp de o zi după întreruperea tratamentului)
- Glicemia (poate scădea)
- Clearance-ul creatininei (poate scădea)
- Hematocritul sau hemoglobina (pot scădea)
- Concentrațiile plasmatice ale azotului ureic, creatininei și potasiului (pot crește)
- Testele pentru evaluarea funcției hepatice: valori serice crescute ale transaminazelor

Precauții referitoare la excipienți

Acest medicament conține sodiu 371 mg per flacon, echivalent cu 18,6% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Alte AINS, inclusiv inhibitori ai COX-2 și salicilați

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

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

Litiu

Administrarea concomitentă de Ibuprofen Kabi cu medicamente care conțin litiu poate crește litemia. Verificarea concentrației plasmatice a litiului nu este de regulă necesară pentru utilizarea corectă a

Ibuprofen Kabi (nu mai mult de 3 zile).

Digoxină

Administrarea concomitentă de Ibuprofen Kabi cu medicamente care conțin digoxină poate crește concentrația plasmatică a digoxinei. Verificarea concentrației plasmatică a digoxinei nu este de regulă necesară pentru utilizarea corectă a Ibuprofen Kabi (nu mai mult de 3 zile).

Fenitoină

Administrarea concomitentă de Ibuprofen Kabi cu medicamente care conțin fenitoină poate crește concentrația plasmatică a fenitoinii. Verificarea concentrației plasmatică a fenitoinii nu este de regulă necesară pentru utilizarea corectă a Ibuprofen Kabi (nu mai mult de 3 zile).

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

Diureticele și inhibitorii ECA pot crește nefrotoxicitatea AINS. AINS pot reduce efectul diureticilor și al altor medicamente antihipertensive, inclusiv al inhibitorilor ECA și al beta-blocantelor. La pacienții cu funcție renală redusă (de exemplu, pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcție renală redusă), administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui antagonist de angiotensină II cu un inhibitor de ciclooxigenază poate duce la deteriorarea suplimentară a funcției rinichilor, până la insuficiență renală acută. În mod normal, aceasta este reversibilă. Prin urmare, în special la pacienții vârstnici, astfel de administrări concomitente trebuie utilizate numai cu prudență. Pacienții vor fi instruiți să consume o cantitate suficientă de lichide și, în perioada imediat următoare inițierii terapiei concomitente, trebuie luată în considerare monitorizarea periodică a parametrilor funcției renale. Administrarea concomitentă de ibuprofen și inhibitori ai ECA poate determina hiperkaliemie.

Diuretice care economisesc potasiul

Utilizarea concomitentă poate cauza hiperkaliemie (se recomandă verificarea concentrației plasmatică a potasiului).

Captopril

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

Corticosteroizi

Risc crescut de ulcerare sau sângerare gastro-intestinală (vezi pct. 4.4).

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

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

Metotrexat

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

Ciclosporină

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

Anticoagulante

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

concomitent, se recomandă monitorizarea coagulogramei.

Sulfoniluree

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

Tacrolimus

Risc crescut de nefrotoxicitate.

Zidovudină

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

Probenecid și sulfinpirazonă

Medicamentele care conțin probenecid sau sulfinpirazonă pot prelungi excreția ibuprofenului.

Antibiotice chinolone

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

Inhibitori ai CYP2C9

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

Mifepristonă

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

Alcool etilic

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

Aminoglicozide

AINS pot încetini excreția aminoglicozidelor și pot crește toxicitatea acestora.

Extracte din plante

Ginkgo biloba poate potența riscul de sângerare generat de AINS.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Inhibarea sintezei prostaglandinei poate avea un efect advers asupra sarcinii și/sau asupra dezvoltării embrio-fetale. Datele provenite din studiile epidemiologice sugerează un risc crescut de avort, malformație cardiacă și de gastroschizis după utilizarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandină la începutul sarcinii. Riscul absolut de malformații cardiovasculare a crescut de la mai puțin de 1% până la aproximativ 1,5%. Se presupune că riscul crește odată cu doza și durata terapiei. La animale, s-a demonstrat că administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine determină o creștere a numărului de avorturi înainte și după implantare, precum și a letalității embrio-fetale. În plus, s-au raportat incidente crescute ale unor malformații diverse, inclusiv cardiovasculare, la animalele cărora

li s-a administrat un inhibitor de sinteză a prostaglandinei în perioada de organogeneză (vezi pct. 5.3). Începând cu săptămâna 20 de sarcină, utilizarea ibuprofenului poate provoca oligoamnios, care apare în caz de disfuncție renală fetală. Poate apărea la scurt timp după inițierea tratamentului și, de obicei, este reversibil după întreruperea tratamentului. În plus, au existat raportări de constricție a canalului arterial în urma tratamentului în al doilea trimestru de sarcină, cele mai multe dintre acestea s-au rezolvat după întreruperea tratamentului. Prin urmare, ibuprofenul nu trebuie administrat în timpul primului și celui de al doilea trimestru de sarcină, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar. În cazul în care ibuprofenul este administrat unei femei care intenționează să rămână gravidă sau în timpul primului și celui de al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie să fie cât mai mică posibil, la fel și durata tratamentului. Monitorizarea prenatală pentru oligoamnios și constricție a canalului 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 oligoamnios sau constricție a canalului arterial.

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

Fătul, la:

- toxicitate cardiopulmonară (constricție/închidere prematură a canalului arterial și hipertensiune pulmonară)
- disfuncție renală, care poate evolua până la insuficiență renală cu oligoamnios (vezi mai sus).

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

- o posibilă prelungire a timpului de sângerare, un efect antiagregant putându-se manifesta chiar și la doze foarte mici
- inhibarea contracțiilor uterine, cu întârzierea sau prelungirea travaliului.

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

Alăptarea

Ibuprofenul și metaboliții acestuia trec în laptele matern în cantități mici. Până în prezent nu sunt cunoscute efecte nocive asupra sugarilor, prin urmare, întreruperea alăptării nu este în general necesară în cazul tratamentelor pe termen scurt, cu doze mici.

Fertilitatea

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

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

În cazul utilizării singulare sau pe termen scurt, Ibuprofen Kabi nu are niciun efect sau prezintă un efect neglijabil asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, apariția unor reacții adverse relevante, cum sunt oboseala și vertijul, poate afecta reactivitatea iar capacitatea de a conduce vehicule și/sau de a folosi utilaje poate fi redusă. Acest lucru se aplică în mod special în cazul asocierii cu consumul de alcool.

4.8 Reacții adverse

Următoarele frecvențe sunt luate ca bază pentru evaluarea reacțiilor adverse:

Foarte frecvente: $\geq 1/10$ Frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10$ Mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $< 1/100$ Rare: $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$ Foarte rare: $< 1/10000$

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.

Cele mai frecvente reacții adverse observate sunt de natură gastro-intestinală. În special la vârstnici, pot apărea ulcere gastroduodenale, perforații sau hemoragii gastro-intestinale, uneori cu rezultat letal (vezi pct. 4.4). În urma administrării au fost raportate greață, vărsături, diaree, flatulență, constipație, dispepsie, durere abdominală, melenă, hematemeză, stomatită ulcerativă, exacerbări ale colitei și ale

bolii Crohn (vezi pct. 4.4). Gastrita s-a observat mai puțin frecvent. În mod special, riscul de hemoragie gastro-intestinală este dependent de valoarea dozei și de durata tratamentului. Foarte rar, au fost raportate reacții severe de hipersensibilitate (inclusiv reacții la nivelul locului de administrare a perfuziei, șoc anafilactic) și reacții adverse cutanate grave, de exemplu reacții buloase incluzând sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică (sindromul Lyell), eritem polimorf și alopecie.

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

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

Edemul, hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă au fost raportate în asociere cu tratamentul cu AINS. Studiile clinice sugerează faptul că administrarea ibuprofenului, în special în doze mari (2400 mg/zi) se poate asocia cu un risc ușor crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.4).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacția adversă
Infecții și infestări	Foarte rare	Au fost descrise cazuri de exacerbare a inflamației legată de infecție (de exemplu, apariția fasceitei necrozante), care au coincis cu utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene. Acest efect este posibil asociat cu mecanismul de acțiune al medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene.
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte rare	Tulburări de hematopoieză (anemie, agranulocitoză, leucopenie, trombocitopenie și pancitopenie) Primele simptome sunt: febră, dureri în gât, răni superficiale la nivelul gurii, simptome de tip gripal, moleșeală severă, epistaxis și sângerări la nivelul pielii.
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Reacții de hipersensibilitate cu erupții cutanate tranzitorii și prurit, precum și crize de astm bronșic (posibil însoțite de hipotensiune arterială).
	Foarte rare	Lupus eritematos sistemic (LES), reacții severe de hipersensibilitate, edem facial, tumefiere a limbii, tumefiere la nivelul laringelui intern cu constricție a căilor respiratorii, dificultăți la respirație, palpitații, hipotensiune arterială și șoc cu risc letal.
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Anxietate, neliniște.
	Rare	Reacții psihotice, nervozitate, iritabilitate, confuzie sau dezorientare și depresie.
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Fatigabilitate sau dificultăți la adormire, cefalee, amețeală.
	Mai puțin frecvente	Insomnie, agitație, iritabilitate și oboseală.
	Foarte rare	Meningită aseptică (redoare a cefei, cefalee, greață, vărsături, febră sau confuzie). Pacienții cu boli autoimune (LES, boală mixtă a țesutului conjunctiv) par a avea o anumită predispoziție.
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Tulburări de vedere.
	Rare	Ambliopie toxică reversibilă.
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	Vertij
	Mai puțin frecvente	Tinitus
	Rare	Tulburări auditive

Tulburări cardiace	Foarte rare	Palpitații, insuficiență cardiacă, infarct miocardic.
	Cu frecvență necunoscută	Sindromul Kounis
Tulburări vasculare	Foarte rare	Hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte rare	Astm bronșic, bronhospasm, dispnee și wheezing.
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Pirozis, durere abdominală, greață, vărsături, flatulență, diaree, constipație și hemoragii gastro-intestinale minore care, în cazuri excepționale, pot provoca anemie.
	Frecvente	Ulcer gastro-intestinal, potențial asociate cu hemoragie și perforație. Stomatită ulcerativă, exacerbare a colitei și a bolii Crohn.
	Mai puțin frecvente	Gastrită
	Rare	Stenoza esofagiană, exacerbare a bolii diverticulare, colită hemoragică nespecifică. Dacă apare sângerarea gastro-intestinală, aceasta poate cauza anemie și hematemeză.
	Foarte rare	Esofagită, pancreatită, formare de stricturi intestinale asemănătoare unor diafragme.
Tulburări hepato-biliare	Rare	Icter, disfuncție hepatică, afectare hepatică, în special în cazul tratamentului prelungit, hepatită acută.
	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată
	Mai puțin frecvente	Urticarie, prurit, purpură (inclusiv purpură alergică), erupții cutanate tranzitorii.
	Foarte rare	Reacții adverse cutanate severe (RACS) (inclusiv eritem multiform, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și necroză epidermică toxică), alopecie. Reacții de fotosensibilitate și vasculită alergică. În cazuri excepționale, în timpul varicelei, infecții cutanate severe și complicații la nivelul țesuturilor moi (vezi de asemenea „Infecții și infestări”).
	Cu frecvență necunoscută	Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS). Pustuloză exantematoasă generalizată acută (PEGA).
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Rare	Redoare a cefei.
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Excreție redusă de urină și formare de edeme, în special la pacienții cu hipertensiune arterială sau insuficiență renală, sindrom nefrotic, nefrită interstițială, care se pot asocia cu insuficiență renală acută.
	Rare	Leziuni ale țesutului renal (necroză papilară), în special în cazul tratamentului de lungă durată, creștere a concentrației serice a acidului uric.
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Durere și senzație de arsură la nivelul locului de administrare.
	Cu frecvență necunoscută	Reacții la nivelul locului de injecție, de exemplu tumefiere, hematom sau sângerare.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478-RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Ca simptome ale supradozajului pot apărea tulburări ale sistemului nervos central, incluzând cefalee, tinitus, stare de confuzie, nistagmus, amețeală, pierdere a conștienței, convulsii cu pierderea conștienței (preponderent la copii) și ataxie, precum și durere abdominală, greață și vărsături. În plus, sunt posibile hemoragii gastro-intestinale, precum și tulburări funcționale ale ficatului și rinichilor. Pot apărea și hipotensiune arterială, hiperkaliemie, hipotermie, deprimare respiratorie și cianoză.

În cazul supradozajului grav, poate să apară acidoza metabolică.

Tratament

Tratamentul este simptomatic și nu există antidot specific.

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: *medicamente antiinflamatoare și antireumatice, nesteroidiene. Derivați de acid propionic*; Codul ATC: *M01AE01*.

Mecanism de acțiune

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

Efecte farmacodinamice

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Ibuprofen Kabi este administrat intravenos, prin urmare nu există un proces de absorbție iar biodisponibilitatea ibuprofenului este totală.

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

Distribuție

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

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

Metabolizare

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

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

Eliminare

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

Liniaritate/Non-liniaritate

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

Relație(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamie(ce)

Există o corelație între concentrațiile plasmatice ale ibuprofenului, proprietățile farmacodinamice ale acestuia și profilul său general de siguranță. Farmacocinetica ibuprofenului este stereo-selectivă după administrarea intravenoasă și orală. Mecanismul de acțiune și farmacologia ibuprofenului administrat intravenos nu diferă de mecanismul în cazul ibuprofenului administrat pe cale orală.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

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

La pacienții cu boală renală în stadiu terminal, care efectuează ședințe de dializă, valoarea medie a fracției libere de ibuprofen a fost de aproximativ 3%, comparativ cu aproximativ 1% la voluntarii sănătoși.

Afectarea severă a funcției renale poate duce la acumularea metaboliților ibuprofenului. Semnificația acestui efect nu este cunoscută. Metaboliții pot fi eliminați prin hemodializă (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Insuficiență hepatică

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

faptul că ibuprofenul traversează placentă. După administrarea unor doze toxice pentru mamă, o incidență crescută a malformațiilor (defecte septale ventriculare) a apărut la puii de șobolan.

Ibuprofenul prezintă un risc asupra mediului acvatic (vezi pct. 6.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat disodic dodecahidrat
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Clorură de sodiu
Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

30 de luni.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după deschidere. În caz contrar, intervalele și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

A nu se congela. Flaconul trebuie păstrat în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 10, 20 sau 40 de flacoane din PEJD a 100 ml soluție perfuzabilă.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Ibuprofen Kabi este indicat pentru utilizare ca doză unică; orice cantitate de soluție neutilizată trebuie aruncată. Înainte de administrare, soluția trebuie inspectată vizual pentru a exista siguranța că este limpede și incoloră. Aceasta nu trebuie utilizată dacă se observă particule.

Acest medicament prezintă un risc asupra mediului (vezi pct. 5.3).

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

FRESENIUS KABI ROMANIA SRL
Strada Henri Coandă, Nr. 2,
Oraș Ghimbav, Județ Brașov,

România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13592/2020/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: decembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2024