

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IBUVALEN 400 mg capsule

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține ibuprofen 400 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsule gelatinoase tari, de culoare albastră, opacă, mărimea 0, care conțin o pulbere de culoare albă până la aproape albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Dureri ușoare până la moderate, cu localizări diferite cum sunt cefaleea, incluzând migrena, durerea dentară.

Dismenoree primară.

Febră.

Ibuvalen 400 mg este indicat la adulți și adolescenți cu greutatea peste 40 kg, cu vârsta de 12 ani și peste.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### **Doze:**

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). Acest medicament este destinat numai pentru utilizarea de scurtă durată, nu mai mult de 7 zile la adulți și nu mai mult de 3 zile la copii și adolescenți. Dacă simptomele persistă sau se agravează trebuie să vă adresați medicului.

Doza de ibuprofen depinde de vârsta și greutatea corporală a pacientului.

### ***Durere ușoară până la moderată (inclusiv migrenă) și febră***

*Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani ( $\geq 40$  kg):*

400 mg ibuprofen inițial și, la nevoie, 400 mg ibuprofen de 3 ori pe zi, la intervale de 6 ore.

Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 1200 mg.

*Copii cu vârsta mai mică de 12 ani ( $< 40$  kg):*

Ibuvalen 400 mg nu trebuie utilizat la copiii cu greutatea sub 40 kg și cu vârsta sub 12 ani, din cauza cantității de substanță activă dintr-un comprimat.

### ***Dismenoree primară***

*Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani ( $\geq 40$  kg):*

400 mg ibuprofen de 1-3 ori pe zi la intervale de 6 ore, la nevoie.

Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 1200 mg.

*Copii cu vârsta sub 12 ani*

Ibuvalen 400 mg nu trebuie utilizat la copiii cu vârsta sub 12 ani.

### ***Grupe speciale de pacienți***

#### ***Vârstnici***

La pacienții vârstnici, doza este aceeași ca la adulți, dar este necesară precauție sporită (vezi pct. 4.4).

Copii cu greutatea sub 40 kg (cu vârsta sub 12 ani)

Medicamentul Ibuvalen este contraindicat pentru utilizare la copiii cu greutatea sub 40 kg (cu vârsta sub 12 ani), din cauza dozei dintr-un comprimat, vezi pct. 4.3.

#### **Pacienți cu insuficiență renală**

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, doza trebuie menținută la cea mai mică valoare posibilă pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor și funcția renală trebuie monitorizată. (Pentru pacienți cu insuficiență renală severă, vezi pct. 4.3).

#### **Pacienți cu insuficiență hepatică**

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, doza va fi menținută la cea mai mică valoare posibilă pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor și funcția hepatică trebuie monitorizată. (Pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă, vezi pct. 4.3).

### **Mod de administrare**

Administrare orală.

Capsulele nu se mestecă, se înghit întregi, cu un pahar cu apă, în timpul mesei sau după masă.

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

### **4.3 Contraindicații**

Ibuvalen 400 mg este contraindicat la pacienții cu:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- antecedente de reacții de hipersensibilitate (de exemplu bronhospasm, astm bronșic, rinită, angioedem sau urticarie) asociate cu administrarea de acid acetilsalicilic (AAS) sau alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).
- antecedente de hemoragie sau perforație gastro-intestinală, legate de tratamentul anterior cu AINS.

- ulcer peptic activ recurent sau antecedente de ulcer peptic recurent/hemoragii recurente active sau în antecedente (două sau mai multe episoade distincte de ulcerație sau hemoragie confirmate).
- hemoragie cerebrovasculară sau cu altă hemoragie activă.
- tulburări ale hematopoiezei de origine neprecizată.
- insuficiență cardiacă severă sau coronaropatii.
- insuficiență hepatică sau renală severă.
- Deshidratare severă (produsă prin vărsături, diaree sau aport insuficient de lichide).
- Copii sau adolescenți cu greutatea corporală sub 40 kg.
- Al treilea trimestru de sarcină.

Ibuvalen 400 mg este contraindicat copiilor cu vârsta sub 12 ani.

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea de Ibuvalen 400 mg concomitent cu AINS, inclusiv cu inhibitori selectivi de 2-ciclooxigenază și acid acetilsalicilic, trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

Pacienții cu astm bronșic vor cere sfatul medicului înainte de a utiliza Ibuvalen 400 mg.

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

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

Ibuvalen 400 mg trebuie administrat numai după o evaluare strictă a raportului beneficiu/risc în următoarele situații:

- lupus eritematos sistemic (LES) sau alte afecțiuni autoimune;
- tulburare congenitală în metabolismul porfirinei (de exemplu, porfirie acută intermitentă);
- primul și al doilea trimestru de sarcină;
- alăptare.

Se va acorda o atenție deosebită în următoarele cazuri:

- afecțiuni gastro-intestinale, inclusiv afecțiune intestinală inflamatorie cronică (colită ulcerativă, boala Crohn);
- insuficiență cardiacă și hipertensiune arterială;
- funcție renală redusă; disfuncție hepatică;
- tulburări de hematopoieză;
- tulburări de coagulare a sângelui;
- alergii, febra fânului, congestie cronică a mucoasei nazale, vegetații adenoide, boală respiratorie obstructivă cronică sau astm bronșic;
- imediat după intervenții chirurgicale majore.

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

În cazul tuturor AINS s-au raportat hemoragie, ulcerație sau perforație gastro-intestinală care pot fi letale, apărute oricând în timpul tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare sau antecedente de reacții adverse gastro-intestinale grave.

Riscul de hemoragie, ulcerație sau perforație gastro-intestinală este mai mare cu creșterea dozelor de AINS, la pacienții cu antecedente de ulcer, mai ales dacă a fost complicat cu hemoragie sau perforație (vezi pct. 4.3) și dacă sunt vârstnici. Acești pacienți trebuie să înceapă tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă. Tratamentul asociat cu medicamente care protejează mucoasa gastro-intestinală (de exemplu misoprostol sau inhibitori ai pompei de protoni) trebuie avut în vedere la acești pacienți, precum și la pacienții care necesită administrarea concomitentă de doze mici de acid acetilsalicilic sau

alte substanțe care pot crește riscul de evenimente adverse gastrointestinale (vezi, mai jos, precum și pct. 4.5).

Pacienții cu antecedente de toxicitate GI, mai ales vârstnicii, trebuie să raporteze orice simptome abdominale neobișnuite (în special hemoragie GI), mai ales în fazele inițiale ale tratamentului.

Este recomandată precauție la pacienții tratați concomitent cu medicamente care pot crește riscul de ulcerare sau hemoragie gastro-intestinală, cum sunt corticosteroizii administrați oral sau anticoagulante cum sunt warfarina, inhibitori selectivi ai recaptării de serotonină (ISRS) sau medicamente antiagregante plachetare precum acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5). Atunci când apar hemoragia sau ulcerarea GI la pacienții tratați cu Ibuvalen 400 mg, trebuie întrerupt tratamentul.

AINS trebuie administrate cu precauție la pacienții cu antecedente de boală gastro-intestinală (rectocolită ulcerohemoragică, boală Crohn), deoarece aceste afecțiuni se pot exacerba (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).

#### *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, hipertensiune arterială și edem.

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează faptul că utilizarea ibuprofenului, în special la doze mari (2400 mg pe zi) și în tratament de lungă durată poate fi asociată cu un risc ușor crescut de evenimente trombotice arteriale (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral). În general, studiile epidemiologice nu sugerează că administrarea de doze mici de ibuprofen (de exemplu  $\leq 1200$  mg pe zi) se asociază cu un risc crescut de infarct miocardic.

Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă, boală cardiacă ischemică diagnosticată, arteriopatie periferică și/sau boală cerebrovasculară trebuie tratați cu ibuprofen numai după o evaluare atentă. O evaluare similară trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului de lungă durată la pacienții care prezintă factori de risc în ceea ce privește apariția unor evenimente cardiovasculare (de exemplu, hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat și fumat).

#### *Reacții cutanate*

Reacții cutanate grave, unele dintre ele letale, incluzând dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică au fost raportate foarte rar în asociere cu utilizarea de AINS (vezi pct. 4.8). Pacienții prezintă cel mai mare risc pentru aceste reacții la începutul tratamentului: debutul reacției survenind în majoritatea cazurilor în timpul primei luni de tratament. Administrarea Ibuvalen 400 mg trebuie întreruptă la prima apariție a erupției cutanate, a leziunilor mucoasei sau a oricărui alt semn de hipersensibilitate.

#### *Efect renal*

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).

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. Întreruperea tratamentului cu AINS este, în general, urmată de revenirea la starea anterioară tratamentului.

#### *Alte precauții*

Bronhospasmul, urticaria sau angioedemul 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.

Pe durata tratamentului cu ibuprofen, anumite cazuri cu simptome de meningită aseptică, cum sunt redoare cervicală, 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 prelungi timpul de sângerare. Prin urmare, pacienții cu deficite 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 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 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.

#### Copii și adolescenți

La copiii și adolescenții deshidratați există un risc de insuficiență renală.

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

#### ***Utilizarea concomitentă de ibuprofen cu următoarele substanțe trebuie evitată:***

*Acid acetilsalicilic:* datele experimentale sugerează faptul că ibuprofenul poate să inhibe efectul acidului acetilsalicilic în doză mică asupra agregării plachetare atunci când sunt administrate concomitent. Cu toate acestea, limitările acestor date și incertitudinile legate de extrapolarea datelor *ex vivo* la situațiile clinice nu permit concluzii ferme legate de utilizarea regulată a ibuprofenului și se consideră că este puțin probabilă apariția unui efect semnificativ clinic asociat utilizării ocazionale a ibuprofenului (vezi pct. 5.1).

*Alte AINS, inclusiv inhibitoare ale COX 2:* 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).

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

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

*Metotrexat*: AINS inhibă secreția tubulară renală a metotrexatului și anumite interacțiuni metabolice pot apare, având ca rezultat scăderea clearance-ului metotrexatului. Administrarea de ibuprofen 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 plasmatică ale litiului și se recomandă controlul concentrațiilor plasmatică ale fenitoinii.

*Glicozide cardiace (de exemplu, digoxina)*: AINS pot exacerba insuficiența cardiacă, pot reduce rata de filtrare glomerulară și cresc concentrațiile plasmatică ale glicozidelor cardiace. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatică 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 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 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 plasmatică ale AINS.

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

*Probenecid sau sulfpirazonă*: 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.

#### *Copii și adolescenți*

Nu se cunosc consecințele clinice ale unei interacțiuni farmacocinetice diferită la copii și adolescenți față de adulți.

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

### *Sarcina*

Inhibarea sintezei prostaglandinelor poate influența negativ sarcina și/sau dezvoltarea embrio-fetală. Datele provenite din studii epidemiologice sugerează un risc crescut de avort și de malformații cardiace și gastroschizis după utilizarea unui inhibitor al sintezei prostaglandinelor în primele stadii ale sarcinii. Riscul absolut de malformații cardiace a fost crescut de la mai puțin de 1% la aproximativ 1,5%. Se crede că riscul crește cu doza și durata tratamentului.

La animale, s-a demonstrat că administrarea inhibitorilor sintezei de prostaglandine determină creșterea avorturilor pre- și post-implantare și mortalitate embriofetală. În plus, la animalele la care s-a administrat un inhibitor al sintezei prostaglandinelor în timpul perioadei de organogeneză, s-a observat o incidență crescută a diverselor malformații, incluzând cele cardiovasculare.

Ibuprofenul nu trebuie administrat în timpul primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină decât dacă este absolut necesar.

Dacă ibuprofenul se utilizează de către o femeie care încearcă să rămână gravidă sau în timpul primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie să fie cât mai mică posibil, iar durata tratamentului cât mai scurtă posibil.

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

- fătul la următoarele riscuri:
  - toxicitate cardiopulmonară (cu închiderea prematură a ductului arterial și hipertensiune pulmonară);
  - afectarea funcției renale, care poate evolua până la insuficiență renală cu oligohidramnios;
- mama și nou-născutul la următoarele pericole:
  - o posibilă prelungire a timpului de sângerare, un efect antiagregant care poate apărea chiar și la doze foarte mici.
  - inhibarea contracțiilor uterine, determinând întârzierea sau prelungirea travaliului.

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

### *Alăptarea*

Ibuprofenul și metaboliții săi se elimină în laptele mamelor care alăptează doar în concentrații mici. Din cauza cantităților minime din laptele uman, a timpului de înjumătățire prin eliminare scurt și a absenței până în prezent a datelor referitoare la influența negativă asupra sugarilor, ibuprofenul poate fi utilizat în timpul alăptării pentru tratamentele de scurtă durată ale durerilor sau febrei la doza recomandată. Cu toate acestea, dacă se recomandă un tratament de lungă durată, trebuie luată în considerare întreruperea definitivă a alăptării la sân.

### *Fertilitatea*

Utilizarea ibuprofenului poate afecta fertilitatea și nu este recomandat femeilor care încearcă să rămână gravide (vezi punctul 5.3).

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**

În general, ibuprofenul nu are nici o influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Cu toate acestea, întrucât la doze mari, în cazuri individuale, se pot manifesta reacții adverse, cum sunt oboseală, somnolență, vertij (raportate ca frecvente) și tulburări de vedere (raportate ca mai puțin frecvente), capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje ar putea fi afectată.

Acest efect este potențat în cazul consumului concomitent de alcool etilic.

## **4.8 Reacții adverse**

Cel mai frecvent observate reacții adverse sunt de natură gastro-intestinală. Pot să apară, mai ales la vârstnici (vezi pct. 4.4), ulcere, perforație sau hemoragie gastro-intestinale, uneori letale. După administrarea medicamentului au fost raportate greață, vărsături, diaree, flatulență, constipație, dispepsie, durere abdominală, melenă, hematemeză, stomatită ulcerativă, exacerbarea colitei sau bolii Crohn (vezi pct. 4.4). Mai puțin frecvent a fost observată gastrită.

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.

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

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează faptul 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).

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.

### ***Tulburări hematologice și limfatice***

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

*Cu frecvență necunoscută:* neutropenia

### ***Tulburări ale sistemului nervos***

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

*Foarte rare:* meningită aseptică

*Cu frecvență necunoscută:* nevrită optică, parestezie

### ***Tulburări oculare***

*Mai puțin frecvente:* tulburări vizuale

*Rare:* ambliopie toxică

### ***Tulburări acustice și vestibulare***

*Foarte rare:* tinitus

*Cu frecvență necunoscută:* tulburări de auz

### ***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, hematemă, 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:* apariția 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).

### ***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 psihice***

*Rare:* depresie, confuzie, halucinații

*Cu frecvență necunoscută:* anxietate

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

*Cu frecvență necunoscută:* stare generală de rău

#### **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](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

### *Simptome*

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 intoxicațiile grave, poate să apară acidoza metabolică și timpul de protrombină/INR poate fi prelungit, probabil din cauza interferenței cu acțiunile factorilor de coagulare circulanți. Pot apărea insuficiență renală acută și afectare hepatică. La pacienții cu astm bronșic este posibilă exacerbarea astmului bronșic. Se pot manifesta în plus hipotensiune arterială și deprimare respiratorie.

### *Tratament*

Tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale și include menținerea căilor respiratorii libere și monitorizarea semnelor cardiace și vitale până la stabilizarea acestora. Lavajul gastric sau administrarea orală de cărbune activat sunt indicate dacă pacientul se prezintă în decurs de o oră de la ingestia a mai mult de 400 mg per kg corp. Dacă Ibuvalen 400 mg a fost deja absorbit, trebuie administrate substanțe alcaline pentru a se favoriza excreția de acid ibuprofenic în urină.

Dacă convulsiile sunt frecvente sau prelungite, trebuie administrat intravenos diazepam sau lorazepam. Pentru astm bronșic, trebuie administrate bronhodilatatoare. Nu există antidot specific.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antiinflamatoare și antireumatice, nesteroidiene, derivați din acid propionic; codul ATC: M01AE01

#### *Mecanism de acțiune*

Modelele convenționale de durere și inflamație din experimentele la animale arată că ibuprofenul inhibă eficace sinteza de prostaglandine.

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 collagen.

#### *Efecte farmacodinamice*

La om, ibuprofenul reduce durerea, posibil determinată de inflamație sau conexă acesteia, edemul și febra. Date experimentale sugerează că ibuprofenul, la administrare concomitentă cu acid acetilsalicilic, poate inhiba efectul unei doze mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare. Într-un studiu, în care s-a administrat o doză unică de 400 mg ibuprofen cu 8 ore înainte sau 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 acestea, datorită limitelor acestor date și a incertitudinii legată de extrapolarea datelor *ex vivo* la situația clinică, nu se poate trage o concluzie solidă privind utilizarea regulată de ibuprofen și se consideră că este puțin probabil ca utilizarea ocazională de ibuprofen să aibă efecte relevante clinic.

#### *Eficacitate și siguranță clinică*

Ibuprofenul este un AINS cu acțiune antiinflamatoare, analgezică și antipiretică.

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).

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### *Absorbție*

Ibuprofenul este absorbit rapid din tractul gastro-intestinal, valoarea concentrațiilor plasmatice maxime fiind atinsă la 1-2 ore de la administrare.

#### *Distribuție*

Ibuprofenul este rapid distribuit în întregul organism. Legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 99%. Ibuprofenul trece în laptele matern în concentrații mici.

#### *Metabolizare*

Ibuprofenul este metabolizat la nivel hepatic (hidroxilare, carboxilare).

#### *Eliminare*

La indivizii sănătoși, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 2,5 ore. Metaboliții farmacologic inactivi sunt excretați, în principal, pe cale renală (90%), dar și prin bilă.

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

Ibuprofenul fiind un medicament cunoscut și larg utilizat, siguranța preclinică a acestuia este bine documentată.

Toxicitatea subcronică și cronică a ibuprofenului în experimentele la animale s-a observat în principal sub formă de leziuni și ulcerații ale tractului gastro-intestinal.

Studiile *in vitro* și *in vivo* nu au evidențiat nicio dovadă semnificativă clinic a potențialului mutagen al ibuprofenului. În studiile la șobolan și șoarece nu s-a descoperit nici o dovadă de efecte carcinogene ale ibuprofenului.

Ibuprofenul a determinat atât la inhibarea ovulației la iepure, precum și la tulburări ale implantării la diverse specii de animale (iepure, șobolan, șoarece). Studiile experimentale au demonstrat faptul că ibuprofenul traversează placenta.

După administrarea de doze toxice materne, s-a observat o incidență crescută a malformațiilor (de exemplu defecte septale ventriculare) la puii de șobolan.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### **Conținutul capsulei:**

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

#### **Invelișul capsulei:**

##### **Cap și corp:**

Ponceau 4R (E 124)

Albastru patent V (E 131)

Dioxid de titan (E 171)

Gelatină

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

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

A se păstra în ambalajul original.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

Cutie cu un blister din PVC-PVdC/Al a 10 capsule.

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

Fără cerințe speciale.

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

POLISANO PHARMACEUTICALS S.A.

Șos. Alba Iulia nr. 156, cod 550052, Sibiu, Jud. Sibiu, România

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

14371/2022/01

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

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2022

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2022

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