

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PADUDEN Express 200 mg capsule moi

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă moale conține ibuprofen 200 mg

Excipient cu efect cunoscut:

Sorbitol lichid parțial deshidratat (E-420) 61,3 mg

Tartrazină (E-102) 0,2 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule moi

Capsule moi de formă ovală (aprox. 13,5 mm x 8 mm), de culoare galbenă, etanșare longitudinală, suprafață netedă și regulată și umplute cu o soluție incoloră și ușor opalescentă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

PADUDEN Express 200 mg este indicat la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani pentru ameliorarea simptomatică a durerilor moderate până la medii, cum ar fi cefalee, dureri menstruale, dureri dentare, febră și dureri din gripă și răceală, dureri musculare, dureri și febră reumatică și durere după vaccinare.

4.2 Doze și mod de administrare

Cea mai mică doză eficace trebuie utilizată pentru cel mai scurt timp necesar pentru ameliorarea simptomelor (vezi pct. 4.4).

Doze

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani (la adolescenți cu greutatea ≥ 40 kg):

doza inițială, 200 mg sau 400 mg de ibuprofen. Dacă este necesar, se pot lua doze suplimentare de 1 sau 2 capsule (200 mg sau 400 mg ibuprofen). Intervalul de administrare a dozelor respective trebuie ales în conformitate cu simptomele observate și cu doza zilnică maximă recomandată. Acesta nu trebuie să fie mai mic de 6 ore pentru doza de 400 mg și nici mai mic de 4 ore pentru doza de 200 mg. O doză totală de 1200 mg ibuprofen nu trebuie depășită într-o perioadă de 24 de ore.

Greutatea corporală	Doză unică în număr de capsule	Doza zilnică maximă în număr de capsule
≥40kg Adolescenți, adulți și vârstnici	1 sau 2 capsule (echivalent cu 200 mg sau 400 mg ibuprofen)	6 capsule (echivalent cu 1200 mg ibuprofen)

Copii și adolescenți

Nu este adecvat pentru copii cu vârsta sub 12 ani. Pentru utilizare la copii, vezi și pct. 4.3.

Pacienți cu vârsta peste 65 de ani

Doza trebuie evaluată, deoarece poate fi necesară o reducere a dozei uzuale.

La adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani, dacă utilizarea acestui medicament este necesară mai mult de 3 zile sau dacă simptomele se agravează, trebuie evaluată situația clinică.

La adulți, dacă durerea persistă mai mult de 5 zile, febra persistă mai mult de 3 zile, durerea sau febra se agravează sau apar alte simptome, trebuie evaluată situația clinică.

Insuficiență renală:

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

Insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2):

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

Mod de administrare

Se administrează pe cale orală. Capsulele moi nu trebuie mestecate.

Se recomandă ca pacienții cu sensibilitate gastrică să administreze PADUDEN Express 200 mg cu alimente.

Dacă se administrează la scurt timp după masă, efectul PADUDEN Express 200 mg capsule moi poate fi întârziat. Pacientul trebuie sfătuit să nu ia mai mult PADUDEN Express 200 mg decât este recomandat la pct. 4.2 (posologie) sau până la următoarea administrare a unei doze.

Nu se recomandă administrarea ibuprofenului în același timp cu consumul de alcool, pentru a evita afectarea gastrică. Ibuprofenul la pacienții care consumă în mod obișnuit alcool (3 sau mai multe băuturi alcoolice - bere, vin, lichioruri pe zi) poate provoca sângerări gastrice.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la ibuprofen, la alte AINS sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pacienți care au prezentat anterior reacții de hipersensibilitate (de exemplu, bronhospasm, astm bronșic, rinită, angioedem sau urticarie) ca răspuns la administrarea de acid acetilsalicilic (AAS) sau la alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene.
- Ulcer peptic recurent sau hemoragie gastrointestinală recurentă, formă activă sau prezentă în antecedente (două sau mai multe episoade diferite de ulcer sau hemoragie digestivă diagnosticate).
- Antecedente de hemoragie sau perforație gastrointestinală, după terapia anterioară cu AINS.
- Pacienți cu boală inflamatorie intestinală activă.

- Pacienți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4).
- Pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4).
- Pacienți cu diateză hemoragică sau alte tulburări de coagulare.
- Pacienți cu insuficiență cardiacă severă (Clasa IV clasificarea NYHA).
- Ultimul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacțiile adverse pot fi reduse la minim prin utilizarea celei mai mici doze eficiente, pentru cea mai scurtă perioadă necesară, pentru a controla simptomele (vezi pct. 4.2 și riscurile gastro-intestinale (GI) și cardiovasculare prezentate mai jos).

Riscuri gastrointestinale

Hemoragia, ulcerul sau perforația gastro-intestinală, care poate fi letală, a fost raportată la administrarea tuturor AINS în orice moment în timpul tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare sau antecedente de evenimente gastro-intestinale.

Riscul de hemoragie, ulcer sau perforație gastro-intestinală este mai mare odată cu creșterea dozelor de AINS, la pacienții cu antecedente de ulcer, în special ulcer complicat cu hemoragie sau perforație (vezi pct. 4.3) și la vârstnici. Acești pacienți trebuie să înceapă tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă.

Terapia combinată cu medicamente pentru protecție gastrică (de exemplu, misoprostol sau inhibitori ai pompei de protoni) trebuie luată în considerare pentru acești pacienți, precum și pentru pacienții care necesită concomitent doze mici de acid acetilsalicilic sau alte substanțe active care pot crește riscul gastro-intestinal (vezi mai jos și pct. 4.5).

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

Se recomandă prudență la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea crește riscul de ulcerare sau sângerare, cum ar fi corticosteroizi orali, anticoagulante precum warfarina, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei sau agenți antiplachetari precum acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).

Când apar hemoragii sau ulcere gastro-intestinale la pacienții cărora li se administrează ibuprofen, tratamentul trebuie întrerupt imediat (vezi pct. 4.3).

AINS trebuie administrate cu atenție pacienților cu antecedente de boli gastrointestinale (colită ulcerativă, boala Crohn), deoarece aceste afecțiuni pot fi exacerbate (vezi pct. 4.8).

Riscuri cardiovasculare și cerebrovasculare

Pentru a evita complicațiile cardiovasculare, nu trebuie depășită doza zilnică maximă de 1200 mg.

Este necesară prudență (purtați o discuție cu un medic sau farmacist) înainte de inițierea tratamentului la pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă, deoarece s-au raportat retenție hidrică, hipertensiune arterială și edem în asociere cu terapia cu AINS.

Studiile clinice sugerează că utilizarea ibuprofenului, în special în doze mari (2400 mg/zi) poate fi asociată cu o ușoară creștere a riscului 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, ≤ 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 stabilă, boală arterială periferică și/sau boală vasculară cerebrală, tratamentul cu ibuprofen trebuie instituit numai după o analiză atentă și trebuie evitată utilizarea de doze mari (2400 mg pe zi).

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

Riscuri dermatologice

Reacții cutanate severe

S-au raportat foarte rar reacții cutanate grave, unele dintre ele letale, incluzând dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică, în legătură cu utilizarea de AINS (vezi pct. 4.8). S-a observat că pacienții prezintă cel mai mare risc de apariție a acestor reacții în faza inițială a tratamentului: debutul reacției apare, în majoritatea cazurilor, în cursul primei luni de tratament. Pustuloza exantematică generalizată acută (PEGA) a fost raportată în legătură cu medicamentele care conțin ibuprofen. Administrarea de ibuprofen trebuie întreruptă imediat, la prima apariție a semnelor și simptomelor de reacții cutanate grave precum erupții cutanate, leziuni ale mucoasei sau la oricare alt semn de hipersensibilitate.

Insuficiență renală și (sau) hepatică

Ibuprofenul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu antecedente de boală hepatică sau renală și în special în timpul tratamentului asociat cu diuretice, deoarece trebuie luat în considerare faptul că inhibarea sintezei prostaglandinelor poate provoca retenție hidrică și deteriorarea funcției renale. Dacă se administrează la acești pacienți, doza de ibuprofen trebuie menținută la un nivel cât mai scăzut posibil, iar funcția renală trebuie monitorizată în mod regulat (vezi pct. 4.3 și 4.8).

În caz de deshidratare, trebuie asigurat un aport suficient de lichide.

La adolescenții deshidratați există riscul de insuficiență renală.

În general, utilizarea regulată a analgezicelor, în special asocierea de diferite substanțe analgezice, poate duce la afectarea pe termen lung a rinichilor, cu risc de insuficiență renală (nefropatie analgezică). Vârstnicii și acei pacienți cu insuficiență renală, insuficiență cardiacă, disfuncție hepatică, cei aflați în tratament cu diuretice sau inhibitori ai ECA prezintă un risc crescut de apariție a acestei reacții. Oprirea terapiei cu AINS duce, de obicei, la restabilirea stării anterioare tratamentului.

Ca și în cazul altor AINS, ibuprofenul poate produce creșteri ușoare tranzitorii ale unor markeri hepatici, precum și creșteri semnificative ale transaminazelor plasmatice (AST/TGO seric și ALT/TGP seric). Tratamentul trebuie întrerupt dacă există o creștere semnificativă a acestor parametrii (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Mascarea simptomelor infecțiilor subiacente

PADUDEN Express poate masca simptomele unei infecții, ceea ce poate întârzia inițierea tratamentului adecvat și, prin urmare, poate agrava evoluția infecției. Acest lucru a fost observat în pneumonia bacteriană dobândită în afara spitalului și în complicațiile bacteriene ale varicelei. Când PADUDEN Express este administrat pentru ameliorarea febrei sau a durerii asociate cu o infecție, se recomandă monitorizarea infecției. Pacientul în ambulator trebuie să ceară sfatul unui medic dacă simptomele lui persistă sau se agravează.

Vârstnici

Persoanele vârstnice au o frecvență mai mare de reacții adverse la AINS, mai ales hemoragii și perforații gastro-intestinale, care pot fi letale (vezi pct. 4.2).

Altele

Ca și în cazul altor AINS, reacțiile alergice, cum ar fi reacțiile anafilactice/anafilactoide, pot apărea și fără expunere prealabilă la medicament.

Tulburări respiratorii

Poate fi precipitat un episod de bronhospasm la pacienții cu astm bronșic sau cu antecedente de astm bronșic sau afecțiune alergică (vezi pct. 4.3).

LES și boală mixtă de țesut conjunctiv:

Meningita aseptică a fost observată în cazuri rare la pacienții aflați sub tratament cu ibuprofen. Deși este mai probabil să apară la pacienții cu lupus eritematos sistemic (LES) și afecțiuni asociate ale țesutului conjunctiv, meningita aseptică a fost raportată la pacienții care nu au o boală cronică subiacentă, prin urmare, trebuie luată în considerare dacă se administrează medicamentul (vezi pct. 4.8).

Copii și adolescenți

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

Alte AINS:

Utilizarea ibuprofenului concomitent cu AINS, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxygenază-2, trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

La pacienții care urmează un tratament de lungă durată cu ibuprofen, ar trebui monitorizate funcția renală, funcția hepatică, funcția hematologică și hemoleucograma, ca măsură de precauție.

Este necesară monitorizarea medicală specială a pacienților în timpul administrării medicamentului imediat după ce aceștia au fost supuși unei intervenții chirurgicale majore.

În timpul tratamentului de lungă durată, cu doze mari de analgezice, poate apărea cefaleea care nu trebuie tratată cu doze mai mari de medicament.

În mod excepțional, varicela poate fi sursa unor infecții grave ale pielii și ale unor complicații ale țesuturilor moi. Până în prezent, nu există date medicale care să excludă rolul AINS în agravarea acestor infecții. De aceea, administrarea de ibuprofen trebuie evitată în caz de varicelă.

Ibuprofenul trebuie utilizat numai după o evaluare strictă a raportului beneficiu/risc la pacienții cu porfirie acută intermitentă.

Alte comentarii

Există unele dovezi că medicamentele care inhibă sinteza ciclooxygenazei/prostaglandinelor reduc fertilitatea la femei printr-un efect asupra ovulației. Acest lucru poate fi anulat prin întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.6)

Atenționări privind excipientii

Acest medicament poate provoca reacții alergice deoarece conține tartrazină (E-102).

Acest medicament conține potasiu, mai puțin de 1 mmol (39 mg) per capsulă, adică, în esență, este „fără potasiu”.

Acest medicament conține 61,3 mg sorbitol (sub formă de sorbitol lichid, parțial deshidratat) în fiecare capsulă, ceea ce este echivalent cu 0,88 mg/kg.

Interacțiuni cu testele diagnostice

- Timpul de sângerare (poate fi prelungit încă 1 zi după întreruperea tratamentului).
- Concentrația glucozei în sânge (poate scădea).
- Clearance-ul creatininei (poate scădea).
- Hematocritul sau hemoglobina (poate scădea).
- Concentrațiile în sânge ale azotului și concentrațiile serice ale creatininei și potasiului (pot crește).
- Cu testele funcționale hepatice: valori crescute ale transaminazelor.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În general, AINS trebuie utilizate cu prudență atunci când sunt utilizate împreună cu alte medicamente care pot crește riscul de ulcerare gastrointestinală, sângerare gastrointestinală sau disfuncție renală.

Ibuprofenul trebuie evitat în asociere cu:

- *acidul acetilsalicilic*: administrarea concomitentă de ibuprofen și acid acetilsalicilic nu este recomandată, în general, din cauza potențialului crescut de apariție a reacțiilor adverse
Datele experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba competitiv efectul dozelor mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare atunci când sunt administrate concomitent. Deși există incertitudini în ceea ce privește extrapolarea acestor date la situația clinică, nu poate fi exclusă posibilitatea ca tratamentul regulat, prelungit cu ibuprofen să reducă efectul cardioprotector al dozelor mici de acid acetilsalicilic. Se consideră că utilizarea ocazională de ibuprofen nu poate avea un efect semnificativ clinic (vezi pct. 5.1);
- *alte AINS, incluzând inhibitorii selectivi de ciclooxigenază 2*: administrarea concomitentă a două sau mai multe AINS (inclusiv aspirina) trebuie evitată, întrucât poate crește riscul de reacții adverse (vezi pct. 4.4)

Ibuprofenul trebuie utilizat cu prudență în asociere cu:

- *agenți antiplachetari și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)*: risc crescut de sângerare gastrointestinală (vezi pct. 4.4). AINS nu trebuie asociate cu ticlopidina din cauza riscului unui efect aditiv în inhibarea funcției plachetare;
- *anticoagulante*: AINS pot crește efectele anticoagulantelor, cum ar fi warfarina (vezi pct. 4.4);
- *mifepristonă*: AINS nu trebuie utilizate timp de 8-12 zile după administrarea mifepristonei, întrucât AINS pot reduce efectul mifepristonei;
- *hidantoine și sulfonamide*: efectele toxice ale acestor substanțe ar putea fi crescute. Valorile plasmatiche ale fenitoină pot fi crescute în timpul tratamentului concomitent cu ibuprofen;
- *litium*: AINS pot crește concentrațiile plasmatiche de litium, posibil prin reducerea clearance-ului renal. Administrarea concomitentă trebuie evitată, cu excepția cazului în care concentrația de litium este monitorizată. Trebuie luată în considerare reducerea dozei de litium;
- *metotrexat administrat în doze de 15 mg/săptămână sau mai mari*: dacă AINS și metotrexat sunt administrate într-un interval de 24 de ore, poate exista o creștere a concentrației plasmatiche de metotrexat (clearance-ul renal ar putea fi redus prin efectul AINS), cu o creștere ulterioară a riscului de toxicitate la metotrexat. Prin urmare, utilizarea ibuprofenului trebuie evitată la pacienții cărora li se administrează doze mari de metotrexat;
- *metotrexat administrat în doze mici, mai puțin de 15 mg/săptămână*: ibuprofenul crește concentrația de metotrexat. Când se utilizează în asociere cu metotrexat în doză mică, valorile sanguine ale pacientului trebuie monitorizate îndeaproape, în special în primele săptămâni de administrare simultană. De asemenea, va fi necesară o monitorizare sporită în cazul deteriorării funcției renale, oricât de ușoară, și la pacienții vârstnici, precum și monitorizarea funcției renale pentru a preveni o posibilă reducere a clearance-ului metotrexatului;
- *glicozide cardiace (digoxină)*: AINS pot exacerba insuficiența cardiacă, pot reduce RFG și pot crește concentrațiile plasmatiche ale glicozidelor. AINS pot crește concentrațiile plasmatiche de digoxină, crescând astfel riscul de toxicitate a digoxinei;
- *pentoxifilină*: la pacienții care primesc tratament cu ibuprofen în asociere cu pentoxifilină, riscul de sângerare poate crește, de aceea se recomandă monitorizarea timpului de sângerare;
- *probenecid și sulfîspirazonă*: pot determina o creștere a concentrațiilor plasmatiche de ibuprofen. Această interacțiune se poate datora unui mecanism inhibitor la locul secreției tubulare renale și glucuroconjugării și poate necesita ajustarea dozei de ibuprofen;
- *antibioticele chinolone*: datele provenite din studiile efectuate la animale indică faptul că AINS pot crește riscul convulsiilor asociate cu administrarea de antibiotice chinolone. Pacienții care utilizează concomitent AINS și chinolone pot prezenta un risc crescut de apariție a convulsiilor;
- *tiazide, substanțe înrudite cu tiazide, diuretice de ansă și diuretice care economisesc potasiul*: AINS pot contracara efectul diuretic al acestor medicamente. Utilizarea concomitentă a unui AINS și a unui diuretic poate crește riscul de nefrotoxicitate, cauzată de AINS, ca urmare a scăderii fluxului sanguin renal. Ca și în cazul altor AINS, tratamentul concomitent cu diuretice care economisesc

potasiul poate fi asociat cu o creștere a valorilor de potasiu și, prin urmare, este necesar să se monitorizeze concentrațiile plasmatice ale acestui electrolit;

- *sulfoniluree*: AINS pot crește efectul hipoglicemiant al sulfonilureelor prin deplasarea sulfonilureelor de pe situsurile de legare de proteinele plasmatice. Poate fi necesară ajustarea dozei acestora.

- *ciclosporină, tacrolimus*: administrarea simultană cu AINS poate crește riscul de nefrotoxicitate din cauza sintezei renale reduse a prostaglandinelor. Dacă se administrează concomitent, funcția renală trebuie monitorizată cu atenție;

- *antihipertensive (inhibitori ai ECA și antagoniști ai angiotensinei II) și diuretice*: deoarece AINS pot diminua efectele acestor medicamente. La unii pacienți cu funcție renală compromisă (de exemplu, pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcție renală compromisă), administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA sau antagoniștilor angiotensinei II cu medicamente care inhibă ciclooxigenaza poate determina o deteriorare suplimentară a funcției renale, incluzând posibilitatea de apariție a insuficienței renale acute, care este, de obicei, reversibilă. Aceste interacțiuni trebuie luate în considerare la pacienții care iau un coxib concomitent cu inhibitori ai ECA sau antagoniști ai angiotensinei II. Prin urmare, asocierea trebuie administrată cu precauție, în special la vârstnici. Pacienții trebuie să fie hidratați corespunzător și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale după inițierea terapiei concomitente și periodic după aceea. Diureticele pot crește riscul de nefrotoxicitate a AINS;

- *trombolitice*: pot crește riscul de sângerare;

- *zidovudină*: risc crescut de toxicitate hematologică atunci când AINS sunt administrate împreună cu zidovudină. Există dovezi care sugerează prezența unui risc crescut de hemartroză și hematom la pacienții cu hemofilie, HIV-pozitivi, care utilizează tratament concomitent cu zidovudină și ibuprofen;

- *aminoglicozide*: AINS pot scădea excreția de aminoglicozide;

- *extracte din plante*: Ginkgo biloba poate potența riscul de sângerare determinat de AINS;

- *corticosteroizi*: risc crescut de sângerare sau ulceratie gastro-intestinală (GI) (vezi pct. 4.4);

- *agenți antiplachetari și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)*: aceștia pot crește riscul de sângerare gastro-intestinală (vezi pct. 4.4);

- *alimente*: administrarea de ibuprofen împreună cu alimente încetinește rata de absorbție (vezi pct. 5.2);

- *baclofen*: ibuprofenul poate produce toxicitate crescută a baclofenului, datorită posibilei acumulări din cauza insuficienței renale cauzate de ibuprofen;

- *rășini schimbătoare de ioni*: administrarea ibuprofenului concomitent cu rășini schimbătoare de ioni (colestiramină) produce o scădere a absorbției ibuprofenului cu o posibilă scădere a efectului acestuia prin fixarea medicamentului la punctele anionice ale rășinii;

- *tacrină*: administrarea de ibuprofen concomitent cu tacrina produce o creștere a toxicității tacrinei, cu episoade de delir, datorită posibilei deplasări de pe situsurile de legare ale acesteia de proteinele plasmatice;

- *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.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Inhibirea sintezei prostaglandinelor poate avea un efect advers asupra sarcinii și/sau asupra dezvoltării embrio-fetale. Datele din studiile epidemiologice sugerează un risc crescut de avort, malformație cardiacă și gastroschizis după utilizarea inhibitorului sintezei prostaglandinelor în perioada inițială a sarcinii. Riscul absolut de malformații cardiovasculare a crescut de la mai puțin de 1% până la aproximativ 1,5%. Se apreciază 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 implantarea oului, precum și creșterea letalității

embriofetale. În plus, s-au raportat incidențe crescute ale unor malformații diverse, inclusiv cardiovasculare, la animalele cărora li s-a administrat inhibitor de sinteză a prostaglandinelor în perioada de organogeneză.

Ibuprofenul nu trebuie administrat în timpul primului și celui de al doilea trimestru de sarcină, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

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

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

La sfârșitul sarcinii, inhibitorii sintezei de prostaglandine pot expune mama și nou-născutul la următoarele:

- inhibarea contracțiilor uterine, care poate duce la întârzierea sau prelungirea travaliului;
- posibila prelungire a timpului de sângerare.

În consecință, ibuprofenul este contraindicat în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină.

Alăptarea

Ibuprofenul și metaboliții săi se pot excreta în laptele matern în concentrații foarte mici. Nu se cunosc efecte nocive asupra sugarilor, de aceea nu este necesară întreruperea alăptării în timpul tratamentelor de scurtă durată la dozele recomandate pentru dureri și febră, ușoare sau moderate.

Fertilitatea

Există unele dovezi care indică faptul că medicamentele care inhibă sinteza ciclooxigenazei/prostaglandinelor pot determina afectarea fertilității la femei printr-un efect asupra ovulației și nu sunt recomandate femeilor care încearcă să rămână însărcinate. Acest efect este reversibil la întreruperea tratamentului.

Dacă ibuprofenul este administrat la femeile care doresc să rămână însărcinate, trebuie utilizate cele mai mici doze pentru cel mai scurt timp posibil. La femeile care au dificultăți de a rămâne însărcinate sau care sunt supuse unor cercetări privind fertilitatea, trebuie luată în considerare întreruperea acestui medicament.

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

Dacă se administrează o singură doză de ibuprofen sau pentru o perioadă scurtă, PADUDEN Express 200 mg capsule moi nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Pacienții care prezintă amețeli, vertij, tulburări de vedere sau alte tulburări ale sistemului nervos central în timpul tratamentului cu ibuprofen trebuie să renunțe la conducerea de vehicule sau la folosirea de utilaje.

4.8 Reacții adverse

Lista cu următoarele reacții adverse cuprinde toate reacțiile adverse observate în cursul tratamentului cu ibuprofen, incluzându-le pe cele raportate în cursul tratamentului cu doze mari și de lungă durată la pacienții cu afecțiuni reumatismale. Frecvențele raportate, în afara raportărilor foarte rare, se referă la tratamentul de scurtă durată cu doze zilnice de ibuprofen de până la 1200 mg pentru formele farmaceutice cu administrare orală.

În ceea ce privește următoarele reacții adverse, trebuie menționat faptul că acestea sunt în principal dependente de doză și prezintă variabilitate interindividuală.

Cele mai frecvent observate reacții adverse sunt de natură gastrointestinală.

În special la vârstnici, pot apărea ulcere peptice, perforații sau hemoragii gastrointestinale, în unele cazuri letale (vezi pct. 4.4).

De asemenea, 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.

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

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

Exacerbarea inflamației asociată cu o infecție (de exemplu, dezvoltarea fâsceitei necrozante) a fost descrisă precum că ar coincide cu administrarea de AINS. Este posibil ca aceasta să fie asociată cu mecanismul de acțiune al acestor medicamente.

Reacțiile adverse care au fost asociate cu ibuprofenul sunt prezentate mai jos, enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$); foarte rare ($< 1/10.000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Foarte rare	Au fost descrise cazuri de inflamație acută asociate cu infecție (de exemplu, apariție a fâsceitei necrozante). În mod excepțional, în timpul varicelei pot apărea infecții grave ale pielii și complicații tisulare
Tulburări hematologice și limfatic	Foarte rare	Tulburări ale hematopoiezei (anemie, leucopenie, trombocitopenie, pancitopenie, agranulocitoză). Primele semne sunt: febră, dureri în gât, ulceratii superficiale la nivelul cavității bucale, simptome de tip gripal, fatigabilitate accentuată, sângerări și echimoze inexplicabile. În asemenea cazuri, pacientul trebuie sfătuit să întrerupă tratamentul cu acest medicament, să evite automedicația cu medicamente analgezice sau antipiretice și să se adreseze unui medic.
Tulburări psihice	Foarte rare	Reacții psihotice, depresie.
Tulburări ale sistemului imun		Reacții de hipersensibilitate constând în ¹ :
	Mai puțin frecvente	Urticarie și prurit
	Foarte rare	Reacții severe de hipersensibilitate. Simptomele pot include edem facial, edem lingual, edemul laringelui cu îngustarea căilor respiratorii, dispnee, tahicardie,

		hipotensiune arterială (anafilaxie, angioedem sau șoc sever). Exacerbarea astmului bronșic.
	Cu frecvență necunoscută	Reactivitatea tractului respirator cuprinzând astm, bronhospasm și dispnee.
Tulburări ale sistemului nervos	Cu frecvență necunoscută	Cefalee, amețeli, insomnie, agitație, iritabilitate sau oboseală.
	Foarte rare	Meningita aseptică ²
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Tulburări de vedere
Tulburări acustice și vestibulare	Rare	Acufene
Tulburări cardiace	Foarte rare	Insuficiență cardiacă, palpitații și edem, infarct miocardic.
Tulburări vasculare	Foarte rare	Hipertensiune arterială, vasculită
Tulburări gastrointestinale	Frecvente	Probleme gastrointestinale cum sunt durere abdominală, greață și dispepsie. Diaree, flatulență, constipație, epigastralgie, vărsături și pierderi mici de sânge care pot duce la anemie în cazuri excepționale.
	Mai puțin frecvente	Ulcere gastrointestinale, sângerări sau perforații gastrointestinale. Stomatită ulcerativă, exacerbarea colitei și a bolii Crohn (vezi pct. 4.4), gastrită
	Foarte rare	Esofagită și formare de stenoze intestinale cu îngustarea lumenului, pancreatită.
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	Disfuncție hepatică, afectare hepatică, în special în cazul tratamentului prelungit, insuficiență hepatică, hepatită acută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Diverse erupții cutanate
	Foarte rare	Forme severe de reacții cutanate precum reacții buloase incluzând sindrom Stevens-Johnson, eritem multiform și necroliză epidermică toxică. Alopecie.
	Cu frecvență necunoscută	Reacție indusă de medicament asociată cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS), pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) Reacții de fotosensibilitate.
Tulburări renale și ale căilor urinare	Rare	Pot să apară distrugere a țesutului renal (necroză papilară) și creștere a concentrației ureei sanguine.
	Foarte rare	Formare de edeme, în special la pacienții cu hipertensiune arterială sau insuficiență renală, sindrom nefrotic sau nefrită interstițială, care se pot asocia cu insuficiență renală acută.
Investigații	Rare	Valori scăzute ale hemoglobinei

¹ Au fost raportate reacții de hipersensibilitate în urma tratamentului cu ibuprofen. Acestea pot consta în (a) reacții alergice nespecifice și anafilaxie, (b) afectarea tractului respirator, cuprinzând astm, astm bronșic agravat, bronhospasm, dispnee sau (c) afecțiuni ale pielii, inclusiv erupții cutanate de diferite

tipuri, prurit, urticarie, purpură, angioedem și mai rar dermatoze exfoliative și buloase (inclusiv necroliză epidermică, sindrom Stevens-Johnson și eritem multiform).

² Mecanismul patogen al meningitei aseptice induse de medicamente nu este pe deplin înțeles. Cu toate acestea, datele disponibile despre meningita aseptică asociată cu AINS indică o reacție de hipersensibilitate (datorită unei relații temporale cu administrarea medicamentului și dispariția simptomelor după întreruperea administrării medicamentului). De remarcat, în timpul tratamentului cu ibuprofen au fost observate cazuri unice de simptome de meningită aseptică (cum ar fi redoarea cefei, cefalee, greață, vărsături, febră sau dezorientare), la pacienții cu tulburări autoimune existente (cum ar fi lupusul eritematos sistemic, boala mixtă a țesutului conjunctiv).

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 pe web-site-ul Agenției Naționale 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

Majoritatea cazurilor de supradozaj au fost asimptomatice. Există risc de simptomatologie la doze mai mari de 80-100 mg/kg de ibuprofen.

Debutul simptomelor prin supradozaj are loc de obicei în 4 ore. Simptomele ușoare sunt cele mai frecvente și includ dureri abdominale, greață, vărsături, letargie, somnolență, cefalee, nistagmus, acufene și ataxie. Rareori au apărut simptome moderate sau severe, cum ar fi sângerare gastrointestinală, hipotensiune arterială, hipotermie, acidoză metabolică, convulsii, alterarea funcției renale, comă, dispnee/sindrom de dispnee acută a adultului și episoade tranzitorii de apnee (la copii după ingerarea unor cantități mari).

În caz de intoxicație severă, poate apărea acidoză metabolică.

Abordare terapeutică:

Abordarea terapeutică trebuie să fie simptomatică și de susținere a funcțiilor vitale și să includă menținerea permeabilității căilor respiratorii și monitorizarea semnelor cardiace și a celor vitale, până la stabilizarea lor. Nu există antidot specific. Pentru cantități puțin probabil să producă simptome (mai puțin de 50 mg/kg de ibuprofen) se poate administra oral apă pentru a reduce la minim disconfortul gastrointestinal.

Se va lua în considerare administrarea orală de cărbune activat în cazul în care pacientul se prezintă în decurs de 1 oră de la ingerarea unei cantități potențial toxice. Golirea stomacului prin emeză trebuie luată în considerare numai în cele 60 de minute de după ingestie. Astfel, lavajul gastric trebuie luat în considerare numai dacă pacientul a ingerat o cantitate de medicamente care îi pune viața în pericol și au trecut mai puțin de 60 de minute de la ingerarea medicamentului.

Beneficiul unor măsuri precum diureza forțată, hemodializa sau hemoperfuzia este îndoielnic deoarece ibuprofenul se leagă puternic de proteinele plasmatic.

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 (AINS), cu proprietăți analgezice și antipiretice, care acționează prin inhibarea sintezei de prostaglandine, prin inhibarea competitivă și reversibilă a diferitelor izoforme de ciclooxigenază (COX), atât la nivel periferic, cât și în sistemul nervos central.

Efectul analgezic al AINS este legat de inhibarea producției excesive de prostaglandine (PG). Acestea par să aibă un efect sensibilizant semnificativ asupra terminațiilor nociceptive la nivel periferic, sporind efectul algogenic al bradikininei. La nivel central, ibuprofenul este capabil să inhibe sinteza de COX-3, considerată fracțiunea catalitică a COX-1, fiind cea mai comună izoformă a PG în sistemul nervos central.

Acțiunea antiinflamatoare este legată și de inhibarea sintezei prostaglandinelor, deoarece răspunsul inflamator este întotdeauna însoțit de eliberarea diversilor prostanoizi, cu proprietăți vasodilatatoare puternice, care determină dilatarea arteriolelor precapilare și eritem cutanat corespunzător zonelor inflamate. În plus, aceștia sporesc efectul bradikininei și histaminei asupra permeabilității vasculare, favorizând formarea edemului inflamator caracteristic.

Acțiunea antipiretică este legată de inhibarea prostaglandinei E₁ (PGE₁), sintetizată în hipotalamus.

De asemenea, ibuprofenul inhibă reversibil agregarea plachetară.

Datele experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba competitiv efectul dozelor mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare atunci când sunt administrate concomitent. Unele studii farmacodinamice arată că administrarea unei doze unice de ibuprofen 400 mg cu 8 ore înainte sau cu 30 minute după administrarea unei doze de acid acetilsalicilic (81 mg) sub forma farmaceutică cu eliberare imediată, a determinat un efect scăzut al acidului acetilsalicilic asupra formării de tromboxan sau agregării plachetare. Deși există incertitudini în ceea ce privește extrapolarea acestor date la situația clinică, nu poate fi exclusă posibilitatea ca tratamentul regulat, prelungit cu ibuprofen să reducă efectul cardioprotector al dozelor mici de acid acetilsalicilic. Se consideră că utilizarea ocazională de ibuprofen nu poate avea un efect semnificativ clinic (vezi pct. 4.5).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Ibuprofenul este un medicament care prezintă o farmacocinetică liniară.

Absorbție

PADUDEN Express 200 mg capsule moi constă din 200 mg ibuprofen dizolvat într-un solvent hidrofili într-un înveliș de gelatină. La ingerare, învelișul de gelatină se dezintegrează în sucurile gastrice, eliberând imediat ibuprofenul solubilizat pentru absorbție. Concentrația plasmatică mediană maximă este atinsă în aproximativ 30 de minute după administrare atunci când este administrat înainte de masă.

Într-un studiu farmacocinetic concentrația plasmatică maximă medie a fost atinsă mai rapid cu 1 capsulă de 400 mg ibuprofen sub formă lichidă (32,5 minute) decât cu 2 comprimate de 200 mg ibuprofen (90 de minute). Acest studiu a mai arătat că ibuprofenul sub formă lichidă în capsulă are aceeași viteză de absorbție ca și comprimatele, astfel încât cele două medicamente sunt considerate a fi echivalente terapeutice.

Atunci când se administrează după masă, concentrația plasmatică maximă poate fi întârziată.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 2 ore.

Ibuprofenul este metabolizat hepatic în doi metaboliți care nu au activitate farmacologică. Ibuprofenul și metaboliții săi sunt parțial conjugați cu acid glucuronic. Se elimină în principal pe cale renală și mai ales prin urină, 90% sub formă de metaboliți inactivi conjugați cu acid glucuronic și 10% sub formă

nemodificată. Excreția medicamentului este practic completă la 24 de ore de la ultima doză administrată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Ibuprofenul nu a fost teratogen la diferite specii de animale. De asemenea, atât studiile de mutagenză, cât și cele de carcinogenză au dat rezultate negative.

În unele studii privind reproducerea la animale s-a observat o creștere a distociei și întâzieri în naștere, legate de acțiunea inhibitorie în sinteza prostaglandinelor ale AINS.

Ibuprofenul a determinat inhibarea ovulației la iepuri, precum și tulburări de implantare la diverse specii de animale (iepuri, șobolani, șoareci). Studiile experimentale la iepuri și șobolani au indicat faptul că ibuprofenul traversează placentă. În urma administrării de doze toxice pentru mamă, la puii de șobolani a apărut o incidență crescută a malformațiilor (defecte ale septului ventricular).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul capsulei

Macrogol 600

Hidroxid de potasiu

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Apă purificată

Învelișul capsulei

Gelatină

Sorbitol lichid parțial deshidratat (E 420)

Apă purificată

Tartrazină (E 102)

Trigliceride cu lanț mediu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioadă de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

PADUDEN Express este ambalat în blistere.

Cutii cu blistere

Blister opac din PVC-PVdC/Al

Cutie cu blistere conținând 10 capsule moi.

Cutie cu blistere conținând 20 capsule moi.

Cutie cu blistere conținând 30 capsule moi.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Terapia SA
Str. Fabricii nr. 124, Cluj-Napoca
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14623/2022/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări - August 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2022