

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

MIG-400, comprimate filmate 400 mg

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține ibuprofen 400 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate oblongi, de culoare albă până la aproape albă, cu linie de rupere pe ambele fețe și marcate cu „E” pe ambele părți ale liniei de rupere, în partea superioară.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul simptomatic al

- durerii ușoare până la moderate
- febrei

4.2 Doze și mod de administrareDoze

Doza este indicată în detaliu în tabelul de mai jos. La copii și adolescenți, doza de MIG-400 este stabilită în funcție de greutatea corporală sau vârstă, de obicei fiind de 7 până la 10 mg/kg pentru fiecare priză, până la o doză maximă de 30 mg/kg ca doză totală zilnică.

Intervalul de dozare depinde de severitatea simptomelor și de doza maximă zilnică. Nu trebuie să fie mai mic de 6 ore.

Numai pentru utilizare de scurtă durată.

În cazul în care simptomele persistă pentru mai mult de

- 3 zile la copii și adolescenți sau
- 3 zile în tratamentul febrei sau
- 4 zile în tratamentul durerii la adulți

trebuie consultat un medic.

Greutatea corporală (Vârstă)	Doza unică	Doza maximă zilnică (24 ore)
---	-------------------	---

20 kg - 29 kg (Copii cu vârsta între 6 și 9 ani)	½ comprimat filmat (echivalent cu 200 mg ibuprofen)	1½ comprimat filmat (echivalent cu 600 mg ibuprofen)
30 kg - 39 kg (Copii cu vârsta între 10 și 11 ani)	½ comprimat filmat (echivalent cu 200 mg ibuprofen)	2 comprimate filmate (echivalent cu 800 mg ibuprofen)
≥ 40 kg (Adolescenți cu vârsta de la 12 ani și adultți)	½ - 1 comprimat filmat (echivalent cu 200 mg – 400 mg ibuprofen)	3 comprimate filmate (echivalent cu 1 200 mg ibuprofen)

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

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea specială a dozei. Datorită profilului posibilelor reacții adverse (vezi pct. 4.4), pacienții vârstnici trebuie monitorizați cu deosebită atenție.

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2)

La pacienții cu afectare ușoară până la moderată a funcției hepatice nu este necesară reducerea dozei (pentru pacienții cu disfuncție hepatică severă, vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Pentru utilizarea la copii și adolescenți, vezi, de asemenea, pct. 4.3.

Dacă la copii și adolescenți acest medicament se administrează mai mult de 3 zile sau dacă simptomele se agravează, trebuie consultat medicul.

Mod de administrare

Comprimatele filmate de MIG-400 sunt înghițite întregi, cu o cantitate suficientă de lichid, în timpul mesei sau după masă. La pacienții cu afecțiuni gastrice, se recomandă ca MIG-400 să se administreze în timpul meselor.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Antecedente de bronhospasm, astm bronșic, rinită, urticarie sau angioedem asociate cu administrarea de acid acetilsalicilic sau cu alte antiinflamatoare nesteroidiene (AINS);
- Tulburări hematopoetice de etiologie neprecizată;
- Ulcer gastro-duodenal/hemoragie activă sau antecedente de ulcer gastro-duodenal/hemoragie recurentă (două sau mai multe episoade distincte de ulcerării sau hemoragii dovedite);
- Antecedente de hemoragie sau perforație gastro-intestinală legate de tratamentul anterior cu AINS;
- Hemoragie cerebrovasculară sau altă hemoragie activă;
- Insuficiență hepatică severă sau insuficiență renală severă;
- Insuficiență cardiacă severă (Clasa IV clasificarea NYHA);
- Deshidratare severă (de exemplu, cauzată de vărsături, diaree sau aport insuficient de lichide);
- Ultimul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6);
- Copii sub 20 kg (6 ani), deoarece această concentrație nu este adecvată, datorită conținutului în substanță activă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacțiile adverse pot fi reduse la minim utilizând cea mai mică doză eficientă, pentru cea mai scurtă durată necesară pentru controlul simptomatologiei (vezi pct. 4.2 și riscurile gastro-intestinale și cardiovasculare prezentate mai jos).

Siguranța gastro-intestinală

Trebuie evitată utilizarea în asociere, de MIG-400 cu alte AINS, inclusiv cu inhibitori selectivi de ciclooxygenază-2.

Vârstnici

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

Hemoragii, ulceratii și perforatii gastro-intestinale:

Pentru toate AINS și în orice moment al tratamentului, au fost raportate hemoragii, ulceratii și perforatii gastro-intestinale care pot fi letale, cu sau fără simptome de alarmare sau antecedente de evenimente gastro-intestinale grave.

Riscul de hemoragii, ulceratii și perforatii gastro-intestinale este superior odată cu creșterea dozelor de AINS, și la pacienții cu antecedente de ulcer, în special dacă a fost complicat cu hemoragie sau perforație (vezi pct. 4.3) și la vârstnici. La acești pacienți, tratamentul trebuie început cu doza minimă disponibilă. Tratamentul în asociere cu protectoare gastrice (de exemplu, misoprostol sau inhibitori ai pompei de protoni) trebuie avut în vedere la acești pacienți, precum și la pacienții care necesită tratament în asociere cu doze mici de acid acetilsalicilic sau cu alte medicamente care pot crește riscul de afecțiuni gastro-intestinale (vezi mai jos și pct. 4.5).

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

Sunt necesare precauții în cazul pacienților care primesc tratament în asociere cu medicamente care pot crește riscul de ulceratii sau hemoragii, cum sunt glucocorticoizii orali, anticoagulantele de tipul warfarinei, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei sau medicamentele antiplachetare, cum este acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).

Când apar hemoragii sau ulceratii gastro-intestinale la pacienții aflați în tratament cu MIG-400, tratamentul trebuie întrerupt.

AINS trebuie administrate cu prudență la pacienții cu antecedente de boli gastro-intestinale (colită ulcerativă, boală Crohn), deoarece pot determina exacerbarea acestor afecțiuni (vezi pct. 4.8).

Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare

La pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă congestivă este necesară precauție (discuții cu medicul sau cu farmacistul) înainte de începerea tratamentului, deoarece raportările au arătat că tratamentul cu AINS se asociază cu retenție lichidiană, hipertensiune arterială și edem.

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

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

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

Reacții cutanate severe

Reacții cutanate grave, unele dintre ele letale, incluzând dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică, au fost raportate foarte rar în asociere cu utilizarea AINS (vezi pct. 4.8). Pacienții par a fi expuși celui mai mare risc de astfel de reacții la scurt timp după inițierea tratamentului, debutul reacției survenind, în majoritatea cazurilor, în prima lună de tratament. Au fost raportate cazuri de pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) în asociere cu medicamentele care conțin ibuprofen. Tratamentul cu MIG-400 trebuie întrerupt imediat în cazul apariției unei erupții cutanate, a leziunii mucoaselor sau a oricărui semn de hipersensibilitate.

În cazuri excepționale, varicela poate fi cauza unor complicații infecțioase cutanate și ale țesuturilor moi grave. (vezi pct. 4.8). Până în prezent, nu trebuie ignorat rolul contributiv al AINS în agravarea acestor infecții. De aceea, se recomandă evitarea utilizării MIG-400 la pacienții cu varicelă.

Mascarea simptomelor infecțiilor preexistente

MIG-400 poate masca simptomele unei infecții, ceea ce poate duce la întârzierea inițierii 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 MIG-400 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 respiratorii

Este necesară precauție dacă MIG-400 este administrat la pacienți care suferă de sau cu antecedente de astm bronșic, deoarece s-a raportat că AINS precipită bronhospasmul la astfel de pacienți.

Alte precauții

MIG-400 trebuie utilizat numai după o evaluare atentă a raportului beneficiu/risc:

- În tulburări congenitale ale metabolismului porfirinei (de exemplu porfirie acută intermitentă)
- În lupus eritematos sistemic, precum și în boala mixtă a țesutului conjunctiv - risc crescut de meningită aseptică (vezi pct. 4.8).

În mod special, este necesară o monitorizare atentă de către medic:

- În tulburări gastro-intestinale sau antecedente de boli intestinale inflamatorii cronice (colită ulcerativă, boală Crohn);
- În hipertensiune arterială sau insuficiență cardiacă;
- În insuficiența renală (deoarece deteriorarea acută a funcției renale poate apărea la pacienții cu boală renală preexistentă);
- În deshidratare;
- În insuficiența hepatică;
- Imediat după intervenții chirurgicale majore;
- La pacienți care suferă de febra fânului, polipi nazali, inflamație cronică a mucoasei nazale sau boli respiratorii obstructive cronice, deoarece aceștia au un risc crescut de apariție a reacțiilor alergice. Acestea se pot manifesta sub forma crizelor de astm bronșic (așa-numitul astm indus de AINS), a angioedemului sau urticariei;
- La pacienții care au reacții alergice la alte substanțe, deoarece aceștia au un risc crescut de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate și în cazul utilizării MIG-400.

Reacțiile acute severe de hipersensibilitate (de exemplu, șoc anafilactic) au fost observate foarte rar. Tratamentul trebuie întrerupt la primele semne ale unei reacții de hipersensibilitate după administrarea de MIG-400. Trebuie inițiate măsurile medicale necesare, în funcție de simptome, de către personal medical specializat.

Ibuprofen poate inhiba temporar funcția plachetară a sângelui (agregarea trombocitară). De aceea, pacienții cu tulburări de coagulare trebuie monitorizați cu atenție.

În cazul administrării îndelungate a MIG-400 este necesară verificarea periodică a parametrilor hepatici, a funcției renale și a hemoleucogramei.

Utilizarea îndelungată a oricărui analgezic pentru tratarea cefaleei poate provoca agravarea acesteia. În cazul în care această situație se manifestă sau este suspectată în cazul dumneavoastră, trebuie să vă adresați medicului pentru recomandări și tratamentul trebuie întrerupt. Diagnosticul de cefalee cauzată de utilizarea abuzivă a medicamentelor (MOH) trebuie suspectat la pacienții care prezintă cefalee frecvent sau zilnic chiar dacă (sau din cauză că) sunt utilizate periodic medicamente pentru tratamentul acesteia.

În general, utilizarea de rutină a analgezicelor, în special asocierea de diferite analgezice, poate determina leziuni renale de durată, cu riscul de insuficiență renală (nefropatie determinată de analgezice).

Consumul concomitent de alcool cu AINS poate accentua reacțiile adverse ale substanței active, în special cele gastro-intestinale sau ale sistemului nervos central.

Vezi pct. 4.6 referitor la afectarea fertilității feminine.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic “nu conține sodiu”.

Copii și adolescenți

Există un risc de insuficiență renală în cazul deshidratării la copii și adolescenți.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Ibuprofen (ca și alte AINS) trebuie administrat cu prudență la asocierea cu următoarele medicamente:

Alte AINS, inclusiv salicilați

Utilizarea în asociere a mai multor AINS poate crește riscul de ulcere și hemoragii gastro-intestinale, din cauza efectului sinergic. De aceea, trebuie evitată utilizarea concomitentă de ibuprofen cu alte AINS (vezi pct. 4.4).

Acid acetilsalicilic

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

Datele experimentale sugerează că ibuprofen 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, pe termen lung cu ibuprofen să reducă efectul cardioprotector al acidului acetilsalicilic administrat în doze mici. Se consideră că utilizarea ocazională de ibuprofen nu poate avea vreun efect relevant clinic (vezi pct. 5.1).

Digoxină, fenitoină, litiu

Utilizarea concomitentă de MIG-400 și digoxină, fenitoină sau preparate cu litiu poate crește concentrația plasmatică a acestor substanțe active. În cazul utilizării corecte (durata maximă de utilizare, vezi pct. 4.2) nu este obligatorie verificarea concentrațiilor plasmatice de litiu, digoxină și fenitoină.

Diuretice, inhibitori ai ECA, beta blocante și antagoniști ai angiotensinei-II

Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) pot reduce efectul diureticelor și al altor medicamente antihipertensive. La unii pacienți cu funcție renală afectată în stadiu avansat (de exemplu, pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcție renală afectată), tratamentul cu un inhibitor al ECA, un beta blocant sau un antagonist de angiotensină-II în asociere cu un medicament care inhibă ciclooxigenaza poate determina o deteriorare suplimentară a funcției renale, inclusiv cu posibilitatea de apariție a insuficienței renale acute, care este, de obicei, reversibilă. De aceea, asocierile trebuie administrate cu prudență, în special la pacienții vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie avută în vedere o monitorizare a funcției renale după inițierea unui tratament în asociere și periodic după aceea.

Tratamentul concomitent de MIG-400 și diuretice care economisesc potasiu poate determina hiperkaliemie.

Corticosteroizi

Risc crescut de ulcerare și hemoragie gastro-intestinală (vezi pct. 4.4).

Antiagregante plachetare și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)

Risc crescut de hemoragii gastro-intestinale (vezi pct. 4.4).

Metotrexat

Administrarea MIG-400 în interval de 24 ore înainte sau după administrarea de metotrexat poate determina creșterea concentrațiilor sanguine de metotrexat și accentuarea efectului toxic al acestuia.

Ciclosporină

Riscul afectării renale al ciclosporinei este crescut prin administrarea în asociere a anumitor AINS. Acest efect nu poate fi exclus nici în cazul asocierii de ciclosporină și ibuprofen.

Anticoagulante

AINS pot crește efectul anticoagulantelor, cum este warfarina (vezi pct. 4.4).

Derivați de sulfoniluree

Studii clinice au evidențiat existența unor interacțiuni între AINS și antidiabetice (derivați de sulfoniluree). Ca măsură de precauție, în cazul administrării în asociere a MIG-400 și derivați de sulfoniluree, se recomandă verificarea valorilor glicemiei.

Tacrolimus

Riscul de nefrotoxicitate este crescut în cazul administrării în asociere a celor două medicamente.

Zidovudina

Există dovezi ale unui risc crescut de hemartroză și hematoame la pacienții hemofilici HIV pozitivi care iau concomitent zidovudină și ibuprofen.

Probenecid și sulfinpirazona

Medicamentele care conțin probenecid sau sulfinpirazonă pot întârzia excreția de ibuprofen.

Antibiotice chinolone

Datele obținute din studiile la animale indică faptul că AINS pot crește riscul de convulsii asociat cu antibioticele chinolone. Pacienții care utilizează AINS și chinolone pot prezenta un risc crescut de a dezvolta convulsii.

Inhibitori CYP2C9

Utilizarea concomitentă de ibuprofen cu inhibitori ai CYP2C9 poate crește expunerea la ibuprofen (substrat pentru CYP2C9). Într-un studiu cu voriconazol și fluconazol (inhibitori ai CYP2C9), s-a demonstrat o creștere a expunerii la S(+) ibuprofen- cu aproximativ 80 – 100%. Trebuie luată în considerare o reducere a dozei de ibuprofen când se administrează concomitent inhibitori puternici ai CYP2C9, în special când se administrează doze mari de ibuprofen cu voriconazol sau fluconazol.

Deferasirox

Utilizarea concomitentă cu AINS poate crește riscul de toxicitate gastro-intestinală. Monitorizarea clinică atentă este necesară atunci când deferasirox este combinat cu AINS.

Mifepristonă

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

Pemetrexed

Utilizarea concomitentă cu AINS poate să scadă eliminarea pemetrexed, de aceea trebuie avută grijă la administrarea dozelor mari de AINS. La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei 45 – 79 ml/minut), administrarea concomitentă de pemetrexed cu AINS cu timp de înjumătățire scurt, cum este ibuprofen, trebuie evitată pentru 2 zile înainte și 2 zile după utilizarea pemetrexed.

Ginkgo biloba

Ginkgo biloba poate potența riscul de sângerare cu AINS.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Inhibarea sintezei de prostaglandine poate avea o influență negativă asupra sarcinii și/sau a dezvoltării embrionare/fetale. Datele din studiile epidemiologice sugerează creșterea riscului de avort spontan, de malformații cardiace și de gastroschizis după utilizarea inhibitorilor sintezei de prostaglandine în prima parte a sarcinii. Riscul absolut de malformații cardiace a crescut de la mai puțin de 1% la aproximativ 1,5%. Se consideră că riscul crește cu doza și cu durata tratamentului.

La animale, s-a demonstrat că administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine determină o creștere a numărului de sarcini pierdute pre- și postimplant și a numărului de cazuri letale embrion-fetale. În plus, la animalele la care s-a administrat un inhibitor al sintezei de prostaglandine în timpul perioadei de organogeneză a fost raportată o incidență crescută a diverselor malformații, inclusiv cardiovasculare.

Începând cu săptămâna de sarcină 20, utilizarea ibuprofen poate provoca oligohidramnios ca rezultat al disfuncției renale fetale. Acesta poate surveni la scurt timp după inițierea tratamentului, fiind de obicei reversibil după întreruperea administrării. În plus, au fost raportate cazuri de constricție a ductului arterial în urma tratamentului în timpul celui de-al doilea trimestru, majoritatea rezolvate la încetarea tratamentului. De aceea, ibuprofen nu trebuie administrat în primul și al doilea trimestru de sarcină decât dacă este absolut necesar. În cazul în care ibuprofen este utilizat de o femeie care intenționează să rămână gravidă sau în timpul primului și al celui de al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie să fie cât mai mică, la fel și durata tratamentului. Trebuie să se ia în considerare monitorizarea prenatală cu privire la oligohidramnios și constricția de duct arterial după expunerea la ibuprofen timp de mai multe zile începând cu săptămâna gestațională 20. Administrarea ibuprofen trebuie întreruptă dacă se descoperă oligohidramnios sau constricție de duct arterial.

În al treilea trimestru de sarcină, toți inhibitorii sintezei de prostaglandine

- Pot expune fătul la:

- Toxicitate cardiopulmonară (cu constricție/închidere prematură a ductului arterial și hipertensiune pulmonară);
- Disfuncție renală (vezi mai sus);

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

- O posibilă prelungire a timpului de sângerare, un efect antiagregant putând surveni chiar la doze foarte mici;
- Inhibarea contracțiilor uterine, cu întârzierea sau prelungirea travaliului.

În consecință, ibuprofen este contraindicat în al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 5.3).

Alăptarea

Substanța activă ibuprofen și metaboliții săi trec în laptele matern în concentrații mici. Deoarece până în prezent nu au fost observate efecte negative asupra copilului, nu este necesară întreruperea obligatorie a alăptării în cazul tratamentului de scurtă durată cu doza recomandată.

Fertilitatea

Există unele dovezi care indică faptul că inhibarea ciclooxigenazei/sintezei prostaglandinelor pot determina reducerea fertilității la femei prin afectarea ovulației. Acest efect este reversibil la întreruperea tratamentului.

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

Deoarece în cazul utilizării MIG-400 în doze mari pot să apară reacții adverse la nivelul sistemului nervos central, cum sunt oboseala și amețelile, poate fi afectată, uneori, capacitatea de a conduce sau de a folosi utilaje. Aceasta este potențată în cazul asocierii cu alcool.

4.8 Reacții adverse

Frecvențele sunt definite ca:

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:	$< 1/10\ 000$
Cu frecvență necunoscută:	care nu poate fi estimată din datele disponibile

Lista cu următoarele reacții adverse include toate reacțiile adverse observate în cursul tratamentului cu ibuprofen, precum și cele înregistrate în cursul tratamentului cu doze mari și pe termen lung la pacienții cu afecțiuni reumatice. Frecvențele menționate, mai puțin frecvențele foarte rare, se referă la tratamentul de scurtă durată cu doze zilnice de până la 1200 mg ibuprofen (3 comprimate filmate MIG-400) în cazul formelor farmaceutice pentru administrarea pe cale orală și de maximum 1800 mg pentru supozitoare.

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

Evenimentele adverse cel mai frecvent observate sunt de natură gastro-intestinală. În special la vârstnici, pot să apară ulcere gastro-duodenale, perforații sau hemoragii gastro-intestinale, uneori letale (vezi pct. 4.4). În urma administrării au fost raportate greață, vărsături, diaree, flatulență, constipație, dispepsie, dureri abdominale, melenă, hematemeză, stomatită ulcerativă, exacerbări ale colitei ulcerative și ale bolii Crohn (vezi pct. 4.4). Mai puțin frecventă a fost observată gastrita. În special, riscul de apariție a hemoragiilor gastro-intestinale este dependent de dozele utilizate și de durata administrării.

Reacțiile adverse raportate în asociere cu tratamentul cu AINS au fost edemul, hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă.

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

Infecții și infestări

Foarte rar, au fost descrise cazuri de exacerbare a inflamației din cursul infecțiilor (de exemplu, apariția fasciitei necrozante), care au coincis cu utilizarea sistemică a medicamentelor antiinflamatoare

nesteroidiene. Acest efect este posibil asociat cu mecanismul de acțiune al antiinflamatoarelor nesteroidiene.

Dacă în cursul tratamentului cu MIG-400 apar sau se agravează semnele unei infecții, se recomandă ca pacientul să se prezinte imediat la medic. Trebuie evaluată indicația de tratament antiinfecțios/antibiotic.

Foarte rar, în cursul tratamentului cu ibuprofen a fost observată apariția semnelor de meningită aseptică, cu redoarea cefei, cefalee, greață, vărsături, febră sau tulburări ale stării de conștiență. Pacienții cu boli autoimune (LES, colagenoze mixte) par predispuși la aceste simptome.

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte rare: tulburări ale hematopoezei (anemie, leucopenie, trombocitopenie, pancitopenie, agranulocitoză).

Primele semne pot fi reprezentate de : febră, dureri în gât, ulcerații superficiale la nivelul cavității bucale, simptome asemănătoare gripei, epuizare severă, epistaxis și hemoragii cutanate.

În aceste cazuri, pacientul trebuie sfătuit să întrerupă administrarea de MIG-400, să evite automedicația cu analgezice sau antipiretice și să consulte un medic.

În tratamentul pe termen lung, este necesară verificarea periodică a hemoleucogramei.

Tulburări ale sistemului imunitar

Mai puțin frecvente: reacții de hipersensibilitate, cu eritem cutanat tranzitoriu și prurit, precum și crize de astm bronșic (posibil însoțite de prăbușirea tensiunii arteriale).

Pacientul trebuie instruit ca, în astfel de cazuri, să anunțe imediat un medic și să întrerupă tratamentul cu MIG-400.

Foarte rare: reacții generale severe de hipersensibilitate. Simptomele pot include: edem facial, edem lingual, edem laringian cu constricția căilor aeriene, dispnee, tahicardie, scădere marcată a tensiunii arteriale până la șoc care poate pune viața în pericol.

În cazul apariției unuia dintre aceste simptome, posibil chiar de la prima administrare, este necesară asistență medicală de urgență.

Tulburări psihice

Foarte rare: reacții psihotice, depresie

Tulburări ale sistemului nervos

Mai puțin frecvente: tulburări ale sistemului nervos central, cum sunt cefalee, amețeli, insomnie, agitație, iritabilitate sau astenie

Tulburări oculare

Mai puțin frecvente: tulburări de vedere. În acest caz, pacientul trebuie instruit să informeze imediat medicul și să întrerupă administrarea de ibuprofen.

Tulburări acustice și vestibulare

Rare: tinitus, deficiențe de auz

Tulburări cardiace

Foarte rare: palpitații, insuficiență cardiacă, infarct miocardic

Tulburări vasculare

Foarte rare: hipertensiune arterială, vasculită

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Foarte rare: astm, bronhospasm, dispnee

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: tulburări gastro-intestinale, cum sunt pirozis, dureri abdominale, greață, vărsături, flatulență, diaree, constipație și mici hemoragii gastro-intestinale care, în cazuri excepționale, pot determina anemie

Mai puțin frecvente: ulcere gastro-intestinale, potențial complicate cu hemoragii și perforații, stomatită ulcerativă, agravarea colitei și a bolii Crohn (vezi pct. 4.4), gastrită

Foarte rare: esofagită, pancreatită, apariția de stricturi intestinale, asemănătoare unor diafragme

Pacienții trebuie avertizați să întrerupă administrarea medicamentului și să se prezinte imediat la medic în cazul apariției unor dureri severe în etajul abdominal superior, a hematocheziei, a melenei sau a hematemezei.

Tulburări hepatobiliare

Foarte rare: disfuncție hepatică, leziuni hepatice, în special în tratamentul de lungă durată, insuficiență hepatică, hepatită acută

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: diverse erupții cutanate tranzitorii

Foarte rare: reacții buloase, inclusiv sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică (sindromul Lyell), căderea părului (alopecie).

Cu frecvență necunoscută: reacție la medicament care determină eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS), pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA), reacții de fotosensibilitate

În cazuri excepționale, pot apărea infecții cutanate severe și complicații ale țesuturilor moi în timpul infecției cu varicelă (vezi și „Infecții și infestări”).

Tulburări renale și ale căilor urinare

Foarte rare: excreție urinară redusă și apariția de edeme, în special la pacienții cu hipertensiune arterială sau insuficiență renală, sindrom nefrotic, nefrită interstițială, care pot fi însoțite de insuficiență renală acută.

De asemenea, pot apărea leziuni ale parenchimului renal (necroză papilară) și creșterea concentrațiilor sanguine de acid uric.

De aceea, este necesară monitorizarea periodică a funcției renale.

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

Simptomele supradozajului

Simptomele pot fi: greață, dureri de stomac, vărsături (posibil și cu sânge), cefalee, tinitus, stare de confuzie, nistagmus, slăbiciune, amețeală somnolență, moleșeală, pierderea conștienței și convulsii (în special la copii, incluzând și convulsii mioclonice). În plus, pot apărea hemoragii gastrointestinale, precum și tulburări hepatice și renale. În intoxicația gravă poate apărea acidoza metabolică. Mai pot apărea hipotermie, hipotensiune arterială, deprimare respiratorie și cianoză.

Tratament

Nu există un antidot specific.

Pentru tratamentul intoxicației se ține seama de cantitatea ingerată, gradul intoxicației și simptomele clinice folosind măsurile standard de terapie intensivă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Preparate antiinflamatoare și antireumatice nesteroidiene. Derivați de acid propionic

Codul ATC: M01AE01

Mecanism de acțiune:

Ibuprofen este un medicament antiinflamator nesteroidian care, în modelele convenționale de inflamație din experimentele la animale, s-a dovedit eficace prin inhibarea sintezei de prostaglandine. La om, ibuprofen reduce durerea asociată inflamației, edemul și febra. În plus, ibuprofen inhibă reversibil agregarea plachetară indusă de ADP și collagen.

Eficacitate și siguranță clinică:

Datele experimentale sugerează că în cazul administrării concomitente, ibuprofenul poate inhiba competitiv efectul dozelor mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare. Unele studii farmacodinamice arată că administrarea unei doze unice de ibuprofen 400 mg 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 acidului acetilsalicilic administrat în doze mici. Se consideră că utilizarea ocazională de ibuprofen nu poate avea vreun efect relevant clinic (vezi pct. 4.5).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

La administrarea pe cale orală, ibuprofen este deja parțial absorbit în stomac și apoi absorbit complet în intestinul subțire. Concentrația plasmatică maximă este atinsă după 1-2 ore, după administrarea pe cale orală a unei forme farmaceutice cu eliberare normală.

Distribuție

Procentul de legare de proteinele plasmatică este de aproximativ 99%.

Metabolizare

Ibuprofen este metabolizat în ficat (hidroxilare, carboxilare).

Eliminare

Metaboliții farmacologic inactivi sunt eliminați complet, în principal pe cale renală (90%), dar și biliară. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare la persoanele sănătoase și la pacienții cu boli hepatice și renale este de 1,8 – 3,5 ore.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară, relativ la (S)-ibuprofen nelegat crescut, au fost raportate valori ASC mai mari pentru (S)-ibuprofen precum și raport ASC (S/R) enantiomeric crescut, comparativ cu voluntarii sănătoși din grupul de control.

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

sănătoși. Afectarea severă a funcției renale determină acumularea de metaboliți de ibuprofen. Semnificația acestui efect este necunoscută. Metaboliții pot fi eliminați prin hemodializă (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu ciroză care au insuficiență hepatică moderată (scor Child Pugh 6 - 10) și care au utilizat ibuprofen racemic, a fost observată o prelungire de 2 ori mai mare, în medie, a timpului de înjumătățire plasmatică iar raportul ASC (S/R) enantiomeric a fost semnificativ mai scăzut comparativ cu voluntarii sănătoși din grupul de control, sugerând o afectare a transformării metabolice a R-ibuprofen în enantiomerul (S-) (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

Liniaritate/Non-liniaritate:

În intervalul de doze de la 200 la 400 mg, ibuprofen arată o cinetică lineară. La doze mai mari, medicamentul are o cinetică nelineară.

5.3 Date preclinice de siguranță

În experimentele la animale, toxicitatea subcronică și cronică a ibuprofen a demonstrat în principal leziuni și ulceratii la nivelul tractului gastro-intestinal.

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

Ibuprofen a inhibat ovulația la iepuri și a dus la tulburări de implantare la diverse specii de animale (iepuri, șobolani, șoareci). Studiile experimentale la șobolani și iepuri au indicat faptul că ibuprofen traversează placenta. După administrarea unor doze toxice pentru mamă, o incidență crescută de malformații (defecte septale ventriculare) a apărut la puii de șobolani.

Ibuprofen prezintă un risc pentru mediul acvatic (vezi pct. 6.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Amidon de porumb
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Amidonglicolat de sodiu (tip A)
Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză
Macrogol 4000
Povidonă K 30
Dioxid de titan

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu blister (ambalaj cu protecție pentru copii) fabricat din film alb, rigid din PVC și folie moale din hârtie-aluminiu laminat sau folie moale din aluminiu a câte 10 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Acest medicament prezintă un risc pentru mediu (vezi pct. 5.3).

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Berlin-Chemie AG (Menarini Group)
Glienicke Weg 125,
D-12489 Berlin, Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

2125/2009/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 31 Martie 2008
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 3 Noiembrie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2024