

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ROBUMAY 200 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține ibuprofen 200 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 55 mg.

Fiecare comprimat filmat conține sodiu 6,57 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare roșu trandafiriu.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

ROBUMAY este indicat la adulți și adolescenți cu greutatea corporală mai mare de 40 kg și vârsta peste 12 ani în:

Durere de intensitate ușoară până la moderată.

Dismenoree primară.

Febră.

Afecțiuni reumatice, alte tulburări musculare și ale încheieturilor și afecțiuni ale țesuturilor moi.

Copii cu vârsta între 6 și 12 ani (>20 kg): durere acută și febră asociate răcelii comune.

Indicațiile pentru copii se aplică numai pentru medicamente care conțin ibuprofen 200 mg.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Trebuie utilizată cea mai mică doză eficace pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.4). Nevoia pacientului pentru ameliorarea simptomelor și răspunsul la terapie trebuie re-evaluate periodic.

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

Durere de intensitate ușoară până la moderată și febră

Adulții și adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste (≥ 40 kg):

200 mg ca doză unică sau de până la 3 ori pe zi, la un interval de 4 până la 6 ore.

Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 1200 mg.

Dismenoree primară

Adulții și adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste (≥ 40 kg):

200 mg o dată până la de trei ori pe zi, la un interval de 4-6 ore, în funcție de necesități. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 1200 mg.

Afecțiuni reumatice articulare și alte tulburări musculare

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani:

Doza obișnuită este de 200 mg, la un interval de 4-6 ore. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 1200 mg.

Copii și adolescenți

Copii cu vârsta între 6 și 12 ani (>20 kg)

Durere acută și febră asociate răcelii comune

Un comprimat ibuprofen 200 mg o dată până la de trei ori pe zi. Trebuie asigurat un interval de cel puțin 4-6 ore între doze.

Utilizarea formei de comprimat filmat nu se recomandă la copiii cu vârsta sub 6 ani.

Vârstnici

AINS trebuie utilizate cu prudență la pacienții vârstnici care sunt mai predispuși la reacții adverse (vezi pct. 4.4 și 4.8). Dacă tratamentul este considerat necesar, trebuie utilizată cea mai mică doză cu efect terapeutic și administrată cel mai scurt timp posibil. Tratamentul trebuie reevaluat la intervale de timp regulate și trebuie întrerupt în cazul în care nu se observă nici un beneficiu sau dacă apare intoleranța.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată, doza trebuie menținută cât se poate de mică și pentru cel mai scurt timp posibil, pentru a controla simptomele și trebuie monitorizată funcția renală. (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, doza trebuie menținută cât se poate de mică și pentru cel mai scurt timp posibil. (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Mod de administrare

Administrare orală. Se recomandă utilizarea în timpul meselor sau după masă.

Comprimatele trebuie înghițite întregi cu cel puțin o jumătate de pahar cu apă, fără a fi mestecate, sparte sau sfărâmate.

4.3. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Reacții de hipersensibilitate în antecedente (de exemplu: astm bronșic, rinită, urticarie sau angioedem) ca răspuns la utilizarea acidului acetilsalicilic sau a altor AINS.
- Antecedente de sângerare gastrointestinală sau perforație, în legătură cu un tratament anterior cu AINS.
- Ulcer gastric sau duodenal activ sau ulcer/hemoragie gastrointestinală recurentă în antecedente (două sau mai multe episoade separate de ulcerări sau sângerare dovedite).

- Insuficiență hepatică severă sau insuficiență renală severă (rata de filtrare glomerulară sub 30 ml/min).
- Insuficiență cardiacă severă sau boală coronariană ischemică (clasa IV clasificarea NYHA).
- Al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6).
- Deshidratare semnificativă (determinată de vărsături, diaree sau aport insuficient de lichide).
- Hemoragii cerebrovasculare sau alte hemoragii active.
- Tulburări ale hematopoiezei de etiologie neprecizată.
- Copii cu vârsta sub 6 ani.

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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 o doză mică de ibuprofen (de exemplu ≤ 1200 mg/zi) este asociată cu un risc crescut de evenimente trombotice arteriale.

Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă (NYHA II-III), boală cardiacă ischemică stabilă, boală arterială periferică și/sau boală cerebrovasculară trebuie tratați cu ibuprofen numai după o analiză atentă, iar dozele ridicate (2400 mg/zi) trebuie evitate.

O analiză atentă ar trebui să fie, de asemenea, realizată înainte de inițierea tratamentului de lungă durată la pacienții cu factori de risc pentru evenimentele cardiovasculare (de exemplu hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat), mai ales dacă sunt necesare doze mari de ibuprofen (2400 mg/zi).

Trebuie evitată utilizarea ROBUMAY împreună cu alte AINS, inclusiv cu inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei-2.

Pacienții cu astm bronșic trebuie să ceară sfatul medicului înainte de a utiliza ibuprofen (vezi mai jos).

Reacțiile adverse pot fi minimizate prin utilizarea celei mai mici doze cu efect terapeutic, administrată în cel mai scurt timp posibil necesar controlului simptomelor (vezi pct. 4.2 și riscurile gastro-intestinale și cardiovasculare enumerate în continuare). Pacienții tratați cu AINS pe termen lung trebuie evaluați prin control medical pentru monitorizarea reacțiilor adverse.

ROBUMAY trebuie administrat doar luând în strictă considerare raportul beneficiu-risc în următoarele afecțiuni:

- Lupus eritematos sistemic (LES) sau alte afecțiuni autoimune
- Tulburări congenitale ale metabolismului porfirinei (de exemplu: porfirie acută intermitentă)
- Primul și al doilea trimestru de sarcină
- Alăptare

Trebuie avută grijă deosebită în următoarele cazuri:

- Boli gastro-intestinale, inclusiv afecțiuni intestinale inflamatorii cronice (colită ulcerativă, boală Crohn)
- Insuficiență cardiacă și hipertensiune arterială
- Funcție renală redusă
- Disfuncție hepatică
- Tulburare a hematopoiezei
- Tulburări de coagulare a sângelui
- La pacienții cu rinită alergică, polipi nazali sau tulburări respiratorii obstructive cronice, deoarece pentru aceștia există un risc crescut de producere a reacțiilor alergice. Acestea se pot manifesta ca un episod de astm bronșic (așa-numitul astm bronșic indus de analgezice).
- Imediat după intervenții chirurgicale majore

Sângerare gastro-intestinală, ulceratie și perforație

Sângerarea gastro-intestinală, ulceratia și perforația amenințătoare de viață au fost raportate ca fiind în legătură cu tratamentul cu AINS indiferent de tip și au avut loc în orice moment pe parcursul

tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare sau de prezența sau nu în antecedente a evenimentelor gastro-intestinale severe.

Riscul de apariție al sângerării, ulcerației sau perforației gastro-intestinale este mai mare la doze crescute de AINS la pacienții cu ulcer în antecedente, în special în cazul în care acesta s-a complicat cu sângerare sau perforație (vezi pct. 4.3), precum și la vârstnici. Acești pacienți trebuie să înceapă tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă. Pentru acești pacienți, precum și pentru pacienții care urmează tratament cu doze mici de acid acetilsalicilic sau alte medicamente care pot determina creșterea riscului de apariție a reacțiilor adverse gastro-intestinale, trebuie avută în vedere utilizarea tratamentului cu medicamente gastroprotectoare (de exemplu misoprostol sau inhibitori de pompă de protoni). (vezi în continuare și pct. 4.5).

Pacienții cu antecedente de toxicitate gastrointestinală, în special vârstnicii, trebuie să anunțe orice simptome abdominale neobișnuite (în special sângerări gastro-intestinale), cu precădere la inițierea tratamentului.

Este necesară prudență în cazul pacienților care utilizează concomitent alte medicamente care pot să crească riscul apariției ulcerațiilor sau sângerărilor, cum sunt corticosteroizi orali, anticoagulante cum este warfarina sau heparina, inhibitori specifici ai recaptării serotoninei sau medicamente antiagregante plachetare ca de exemplu acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).

Tratamentul cu ROBUMAY trebuie întrerupt în cazul în care pacientul prezintă sângerare sau ulcerație gastro-intestinală.

AINS trebuie administrate cu precauție la pacienți cu afecțiuni gastro-intestinale în antecedente, ca de exemplu colita ulcerativă și boala Crohn, întrucât există riscul de exacerbare a acestor afecțiuni (vezi pct. 4.8).

Vârstnici

Vârstnicii prezintă un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse la AINS, în special sângerare și perforație gastro-intestinală, acestea putând fi letale (vezi pct. 4.2).

Efecte cardiovasculare sau cerebrovasculare

La pacienții cu hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă congestivă ușoară până la moderată în antecedente este necesară monitorizarea atentă și asigurarea unor recomandări corespunzătoare, întrucât au fost raportate cazuri de retenție de lichide, hipertensiune arterială și edem în asociere cu tratamentul cu AINS.

Reacții cutanate severe

Reacții cutanate grave, unele dintre ele letale, incluzând dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică, au fost raportate rar în asociere cu utilizarea de 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 ibuprofen trebuie întrerupt la prima apariție a semnelor și simptomelor de reacții cutanate severe, cum ar fi erupții cutanate, leziuni ale mucoaselor

Mascarea simptomelor infecțiilor preexistente

ROBUMAY poate masca simptomele unei infecții, ceea ce poate duce la inițierea cu întârziere a unui tratament corespunzător și, prin urmare, la agravarea efectelor infecției. Acest lucru a fost observat în cazul pneumoniei comunitare dobândite de etiologie bacteriană și al complicațiilor bacteriene ale varicelei. Când ROBUMAY 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 renale

Trebuie manifestată prudență la pacienții deshidratați. Există risc de insuficiență renală la copiii,

adolescenții și vârstnicii deshidratați.

Ibuprofenul poate cauza retenție de sodiu, potasiu sau lichide la pacienții care nu au avut anterior afecțiuni renale, din cauza efectelor sale asupra perfuziei renale. Acest lucru poate cauza edeme și poate conduce chiar la insuficiență cardiacă sau hipertensiune arterială la pacienții cu predispoziție.

Similar altor AINS, administrarea de ibuprofen pe termen lung la animale a determinat necroză papilară și alte modificări patologice ale rinichiului. La oameni, au fost raportate nefrită interstițială acută cu hematurie, proteinurie și ocazional sindrom nefrotic. Toxicitatea renală a fost constatată, de asemenea, la pacienții în cazul cărora prostaglandinele renale au un rol compensator în menținerea perfuziei renale normale. La acești pacienți, administrarea de AINS poate determina în primul rând reducerea dependentă de doză a sintezei de prostaglandine și, în al doilea rând, scăderea fluxului sanguin renal, ceea ce poate precipita decompensarea renală. Pacienții cu cel mai mare risc de a prezenta aceste reacții sunt cei cu insuficiență renală, insuficiență cardiacă, insuficiență hepatică, cei care utilizează diuretice sau inhibitori ECA și vârstnicii. De obicei, întreruperea tratamentului cu AINS este urmată de revenirea la starea de dinainte a tratamentului.

Alte precauții

Bronhospasmul, urticaria sau angioedemul se pot exacerba la pacienții care prezintă sau care au avut în antecedente: astm bronșic, rinită cronică, sinuzită, polipi nazali sau afecțiuni alergice.

Utilizarea prelungită a oricărui tip de analgezice pentru cefalee, poate duce la agravarea acesteia. Dacă apare sau se suspectează această situație, trebuie obținut aviz medical și tratamentul trebuie întrerupt. Diagnosticul de abuz medicamentos pentru cefalee trebuie suspectat la pacienții care au cefalee frecvent sau zilnic în ciuda (sau din cauza) utilizării regulate de medicamente pentru cefalee.

În general, utilizarea de rutină de analgezice, în special în combinație de diferite substanțe active ce combat durerea, poate conduce la degradarea permanentă a funcției renale cu riscul apariției insuficienței renale. Acest risc poate crește sub efort fizic asociat cu pierdere de săruri și deshidratare. De aceea trebuie evitat.

Pe parcursul tratamentului cu ibuprofen au fost observate unele cazuri cu simptome de meningită aseptică, cum sunt rigiditate la nivelul gâtului, cefalee, greață, vărsături, febră sau dezorientare la pacienții cu afecțiuni autoimune preexistente (cum sunt lupus eritematos sistemic, boală mixtă de țesut conjunctiv).

Ibuprofenul poate inhiba temporar agregarea plachetară și poate prelungi timpul de sângerare. Prin urmare, pacienții cu tulburări de coagulare sau care urmează terapie anticoagulantă, trebuie monitorizați cu atenție.

În cazurile de tratament pe termen lung cu ibuprofen, este necesară monitorizarea periodică a funcției hepatice și a funcției renale, precum și a hemogramei, în special la pacienții cu risc crescut.

Trebuie evitat consumul de alcool etilic, întrucât poate intensifica reacțiile adverse ale AINS, mai ales dacă afectează tractul gastro-intestinal sau sistemul nervos central.

Pacienții care utilizează ibuprofen trebuie să raporteze medicului semnele sau simptomele de ulcerare sau de sângerare gastro-intestinală, vedere încețoșată sau alte simptome la nivel ocular, erupție cutanată, creștere ponderală sau edem.

Există unele dovezi care arată că medicamentele care inhibă ciclooxygenaza/sinteza prostaglandinelor pot determina tulburări ale fertilității la femei prin efect asupra ovulației. Acest efect este reversibil după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.6).

Excipienți

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit **total** de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

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

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Utilizarea concomitentă a ibuprofenului cu:	Efecte posibile:
Alte AINS, inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei-2	Ca rezultat al efectului sinergic, utilizarea concomitentă de diferite AINS poate crește riscul de ulcerare și hemoragie gastro-intestinală. De aceea, utilizarea concomitentă de ibuprofen cu alte AINS trebuie evitată (vezi pct. 4.4).
Glicozide cardiotonice (digoxină)	AINS pot exacerba insuficiența cardiacă, pot reduce filtrarea glomerulară și crește valorile plasmatiche ale glicozidelor cardiotonice. Este recomandată monitorizarea concentrației plasmatiche a digoxinei.
Corticosteroizi	Risc crescut de ulcerare sau hemoragie gastro-intestinale (vezi pct. 4.4).
Anticoagulante	AINS pot accentua efectul anticoagulantelor, cum sunt warfarina și heparina (vezi pct. 4.4). În caz de tratament concomitent, este recomandată monitorizarea timpului de coagulare.
Medicamente antiagregante plachetare (de exemplu: clopidogrel și ticlopidină)	Risc crescut de sângerare gastro-intestinală (vezi pct. 4.4).
Acid acetilsalicilic	În general, administrarea concomitentă de ibuprofen și acid acetilsalicilic nu este recomandată din cauza potențialului crescut de reacții adverse. Datele experimentale arată că atunci când se administrează concomitent, ibuprofen poate inhiba efectul asupra agregării plachetare a acidului acetilsalicilic în doză mică. Deși există incertitudini legate de extrapolarea acestor date la situațiile clinice, posibilitatea ca utilizarea regulată, pe perioade lungi de ibuprofen să poată reduce efectul cardioprotector al dozelor scăzute de acid acetilsalicilic, nu poate fi exclusă. Niciun efect relevant din punct de vedere clinic nu poate fi legat de administrarea ocazională de ibuprofen (vezi pct. 5.1).
Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)	Risc crescut de sângerare gastro-intestinală (vezi pct. 4.4).
Litiu	Administrarea concomitentă de ibuprofen și preparate cu litiu pot crește concentrația serică a acestor preparate. Este necesară verificarea concentrațiilor plasmatiche de litiu.
Ticlopidină	AINS-urile nu trebuie administrate concomitent cu ticlopidina, datorită riscului de efect aditiv asupra inhibării funcției plachetare.
Captopril	Studiile experimentale indică faptul că ibuprofenul contracarează efectul captoprilului asupra excreției sodiului.
Medicamente antihipertensive (Diuretice, IECA, antagoniști ai angiotensinei-II)	Diureticele și inhibitorii ECA pot crește nefrotoxicitatea AINS. AINS pot să reducă efectul diureticelor și antihipertensivelor, inclusiv inhibitorii ECA și beta-blocantele. La pacienți cu funcție renală redusă (de exemplu pacienți deshidratați sau vârstnici cu funcție renală redusă), utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a antagoniștilor angiotensinei II cu un medicament inhibitor al ciclooxigenazei, poate conduce la afectarea mai avansată a funcției renale, până la insuficiență renală acută. Acest lucru este, de obicei, reversibil. Prin urmare, aceste combinații trebuie utilizate doar cu prudență, în special la pacienții vârstnici. Pacienții trebuie instruiți să bea suficiente lichide și

	<p>trebuie luată în considerare monitorizarea periodică a funcției renale, imediat după inițierea tratamentului concomitent.</p> <p>Utilizarea concomitentă a ibuprofenului cu diuretice care economisesc potasiu sau cu inhibitori ai ECA poate determina hiperkaliemie. Este necesară monitorizarea atentă a concentrației plasmatice de potasiu).</p>
Tiazide, diuretice tiazidice înrudite și diuretice de ansă	AINS pot contracara efectul diuretic al furosemidei și bumetanidei, posibil prin inhibiția sintezei prostaglandinei. De asemenea, pot contracara efectul antihipertensiv al tiazidelor.
Metotrexat	<p>AINS inhibă secreția tubulară a metotrexatului și pot să apară unele interacțiuni metabolice cu scăderea clearance-ului metotrexatului.</p> <p>Administrarea ibuprofenului cu 24 ore înainte sau după administrarea de metotrexat, poate conduce la concentrații crescute de metotrexat și potențarea efectelor sale toxice. De aceea, trebuie evitată utilizarea concomitentă de AINS și doze mari de metotrexat.</p> <p>De asemenea, trebuie luat în considerare și riscul unei potențiale interacțiuni cu metotrexat în doză mică, în special la pacienții cu disfuncție renală. În cazul în care se administrează tratament concomitent, funcția renală trebuie monitorizată.</p>
Ciclosporină	Riscul de afectare renală al ciclosporinei este crescut de administrarea concomitentă a anumitor AINS. Acest efect nu poate fi exclus pentru combinația ciclosporină și ibuprofen.
Tacrolimus	Risc crescut de nefrotoxicitate datorită scăderii sintezei prostaciclinei la nivelul rinichilor. În consecință, în cazul tratamentului concomitent, funcția renală trebuie monitorizată atent.
Zidovudină	<p>Există date care arată că pacienții HIV (+) cu hemofilie care utilizează tratament concomitent cu zidovudină și ibuprofen au un risc crescut de apariție a hemartrozei și a hematoamelor.</p> <p>Poate exista un risc crescut de hematotoxicitate pe parcursul utilizării concomitente de zidovudină și AINS. Este recomandată efectuarea hemogramei la 1-2 săptămâni după inițierea administrării concomitente.</p>
Antibiotice chinolone	Datele de la animale indică faptul că AINS în asociere cu antibiotice chinolone pot crește riscul de convulsii. Pacienții care utilizează AINS și chinolone pot avea un risc crescut de a dezvolta convulsii.
Inhibitori ai CYP2C9 (de exemplu: voriconazol sau fluconazol)	Utilizarea concomitentă de ibuprofen cu inhibitori ai CYP2C9 poate să crească expunerea la ibuprofen (substrat pentru CYP2C9). Într-un studiu efectuat cu voriconazol și fluconazol (inhibitori ai CYP2C9), s-a arătat o creștere a expunerii la ibuprofen-S(+) cu aproximativ 80 până la 100%. Trebuie luată în considerare o reducere a dozei de ibuprofen atunci când se administrează concomitent inhibitori puternici ai CYP2C9, în special atunci când se administrează doze mari de ibuprofen cu voriconazol sau cu fluconazol.
Grupa dicumarolului	AINS pot crește efectul anticoagulantelor de tipul warfarinei. Studii experimentale indică faptul că ibuprofenul potențează efectele warfarinei asupra timpului de sângerare. AINS și medicamentele din grupa dicumarolului sunt metabolizate de aceeași enzimă, CYP2C9.
Antidiabetice orale	AINS pot crește efectul hipoglicemic al sulfonilureelor. În caz de tratament concomitent, se recomandă monitorizarea glicemiei.
Colestiramină	Tratamentul concomitent cu colestiramină și ibuprofen determină prelungirea și reducerea (cu 25%) absorbției de ibuprofen. Aceste medicamente trebuie administrate la un interval de cel puțin 2 ore.

Aminoglicozide	AINS pot încetini excreția aminoglicozidelor și pot crește toxicitatea acestora. Copii: este necesară prudență în timpul tratamentului concomitent cu ibuprofen și aminoglicozide.
Extrakte din plante	Ginkgo biloba poate potența riscul de sângerare al AINS.
Alcool etilic	Utilizarea ibuprofenului la indivizi care consumă alcool etilic în mod frecvent (14-20 porții de băutură/săptămână sau mai mult) trebuie evitată din cauza riscului crescut de reacții adverse gastro-intestinale semnificative, inclusiv hemoragie.
Mifepristonă	Teoretic, poate să apară o scădere a eficacității medicamentului ca urmare a proprietăților antiprostaglandinice a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv a acidului acetilsalicilic. Dovezi limitate sugerează faptul că administrarea concomitentă de AINS în ziua în care se administrează prostaglandină, nu influențează defavorabil efectele mifepristonei sau a prostaglandinei asupra maturării colului uterin sau a contractilității uterine și nu reduce eficacitatea clinică a medicamentelor utilizate pentru întreruperea sarcinii. Dacă se utilizează AINS la 8-12 zile după administrarea de mifepristonă, efectul acesteia poate fi redus.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Inhibiția sintezei de prostaglandine poate influența în mod advers dezvoltarea sarcinii și/sau a embrionului/fătului. Datele din studiile epidemiologice indică un risc crescut de avort și de apariție a malformațiilor cardiace, a gastroschizis-ului după administrarea unui inhibitor de sinteză a prostaglandinei în prima perioadă a sarcinii. Riscul absolut de malformații cardiovasculare a crescut de la mai puțin de 1% la aproximativ 1,5%. Se consideră că riscul crește în funcție de doză și de durata tratamentului. La animale, s-a demonstrat că administrarea unui inhibitor de sinteză a prostaglandinei are ca rezultat pierderi pre- și post- implantare și apariția mortalității embrio/fetale. În plus, la animalele expuse la un inhibitor de sinteză a prostaglandinei în timpul perioadei organogenetice, a fost raportată o incidență crescută a diferitelor tipuri de malformații, inclusiv cardiovasculare. În timpul primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină, ROBUMAY nu trebuie utilizat cu excepția cazului în care este absolut necesar. Dacă ROBUMAY este utilizat de o femeie care încearcă să rămână gravidă sau de o femeie în primul și în al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie să fie cât mai mică, iar durata tratamentului cât mai scurtă.

În timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină, toți inhibitorii de sinteză ai prostaglandinelor pot expune:

fătul, la:

- Toxicitate cardiopulmonară (cu închiderea prematură a canalului arterial și hipertensiune pulmonară).
- Tulburări renale care poate evolua către insuficiență renală cu oligohidramnios.

În contrast, administrați la sfârșitul sarcinii, inhibitorii sintezei de prostaglandine pot expune mama și nou-născutul, la:

- Prolungirea timpului de sângerare, un efect antiagregant care poate apărea chiar și la doze mici.
- Inhibiția contracțiilor uterine, având ca rezultat un travaliu întârziat sau prelungit.

În consecință, ROBUMAY este contraindicat în ultimul trimestru de sarcină.

Alăptarea

Ibuprofenul se elimină în laptele matern, dar riscul apariției efectelor asupra copilului este puțin probabil în cazul utilizării dozelor terapeutice pe o durată scurtă de timp. Dacă, cu toate acestea,

tratamentul este prescris pentru o perioadă mai lungă de timp, trebuie luată în considerare întreruperea neîntârziată a alăptării.

Fertilitate

Utilizarea ibuprofenului poate afecta fertilitatea și de aceea ibuprofenul nu este recomandat femeilor care doresc să rămână gravide. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu ibuprofen la femeile care au dificultăți în a rămâne gravide sau la cele care sunt în timpul investigațiilor pentru infertilitate.

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

În general, ibuprofenul nu are efecte adverse asupra abilității de a conduce și de a folosi utilaje. Totuși, având în vedere că la doze mari pot apărea reacții adverse cum sunt oboseala, somnolența, vertijul (raportate ca frecvente) și tulburările de vedere (raportate ca mai puțin frecvente), în anumite cazuri individuale, poate fi afectată abilitatea de a conduce autovehicule sau de a folosi utilaje. Acest efect este potențat de consumul simultan de alcool etilic.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvent observate reacții adverse sunt de natură gastro-intestinală. Pot apărea ulcere peptice, perforație sau hemoragie gastro-intestinală, uneori letale, în special la vârstnici (vezi pct. 4.4).

După administrare, au fost raportate greață, vărsături, diaree, flatulență, constipație, dispepsie, dureri abdominale, melenă, hematemeză, stomatită ulceroasă, exacerbări ale colitei sau ale bolii Crohn (vezi pct. 4.4). Mai puțin frecvent a fost raportată gastrita.

Reacțiile adverse sunt în general dependente de doză. În special riscul de apariție a sângerărilor gastro-intestinale depinde de intervalul de doze și de durata tratamentului. Pentru alți factori de risc cunoscuți, vezi pct. 4.4.

Studiile clinice sugerează că utilizarea ibuprofenului, în special la o doză mare (2400 mg/zi), poate fi asociată cu un risc ușor crescut de evenimente trombotice arteriale (de exemplu infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate edeme, hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă în asociere cu tratamentul cu AINS.

Reacțiile adverse ~~eel puțin~~ asociate cu administrarea de ibuprofen sunt prezentate de convenția MedDRA privind frecvența și în funcție de sistemele și organele afectate. Se folosesc următoarele categorii de frecvență: 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 ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Rinită
	Rare	Meningită aseptică (vezi pct. 4.4)
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente	Tulburări hematopoietice (anemie aplastică, anemie hemolitică, leucopenie, trombocitopenie, agranulocitoză). Primele semne și simptome pot include: febră, dureri în gât, ulcerații la nivelul gurii, simptome asemănătoare gripei, sângerări nazale și cutanate.
	Foarte rare	Pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Exantem
	Rare	Sindrom de lupus eritematos,

		reacție anafilactică.
	Foarte rare	Reacții severe de hipersensibilitate. Simptomele pot include: edem facial, inflamația limbii, inflamația internă a laringelui cu constricția căilor respiratorii, tahicardie, scădere a tensiunii arteriale până la șoc amenințător de viață.
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Insomnie, anxietate
	Rare	Depresie, stare confuzională, halucinații.
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee, somnolență, vertij, fatigabilitate, agitație, insomnie, iritabilitate.
	Mai puțin frecvente	Parestezie, somnolență
	Rare	Nevrită optică
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Tulburări de vedere
	Rare	Ambliopie toxică
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Tulburări de auz
	Rare	Tinitus, vertij
Tulburări cardiace	Foarte rare	Palpitații, insuficiență cardiacă, infarct miocardic, edem pulmonar acut, edem.
Tulburări vasculare	Foarte rare	Hipertensiune arterială.
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Bronhospasm, dispnee, criză de astm.
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Tulburări gastro-intestinale, cum sunt: pirozis, dispepsie, dureri abdominale și greață, vărsături, flatulență, diaree, constipație melenă, hematemeză, hemoragie gastro-intestinală.
	Mai puțin frecvente	Ulcer gastro-duodenal, uneori cu hemoragie și perforație (vezi pct. 4.4), pierderi ascunse de sânge care pot conduce la anemie, stomatită ulcerativă, colită, exacerbare a bolii inflamatorii a intestinului, complicații ale diverticulilor colonului (perforație, fistulă), gastrită.
	Foarte rare	Esofagită, pancreatită, stricturi intestinale.
	Cu frecvență necunoscută	Exacerbarea colitei și a bolii Crohn
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Hepatită, icter, funcție hepatică deteriorată
	Rare	Creștere a ureei sanguine, a transaminazelor serice și a fosfatazei alcaline, leziuni hepatice.
	Foarte rare	Insuficiență hepatică, hepatită acută.
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
	Mai puțin frecvente	Urticarie, prurit, purpură, angioedem

	Foarte rare	Forme severe de reacții cutanate (eritem polimorf, dermatită exfoliativă, reacție buloasă inclusiv sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică), alopecie, fasceită necrozantă.
	Cu frecvență necunoscută	Reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS), reacții de fotosensibilitate; pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA)
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 insuficiența renală.
	Foarte rare	Necroză papilară renală la utilizarea pe termen lung (vezi pct. 4.4).
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Fatigabilitate
	Rare	Edem
Investigații diagnostice	Rare	Scădere a valorilor hemoglobinei și hematocritului, inhibiția agregării plachetare, prelungirea timpului de sângerare, scădere a calciului seric, creștere a acidului uric seric.

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

Toxicitate

Risc de apariție a simptomelor la doze >80–100 mg/kg. La doze >200 mg/kg există riscul de apariție a simptomelor severe, deși cu variabilitate considerabilă de la o persoană la altă. O doză de 560 mg/kg la un copil cu vârsta de 15 luni a determinat intoxicație severă, o doză de 3,2 g la un copil cu vârsta de 6 ani a determinat intoxicație moderată, o doză de 2,8–4 g la un copil cu vârsta de 1½ ani și de 6 g la un copil cu vârsta de 6 ani au determinat intoxicație severă chiar și după lavajul gastric, o doză de 8 g la un adult a determinat intoxicație moderată și >20 g la un adult a determinat intoxicație foarte severă. O doză de 8 g administrată la un copil cu vârsta de 16 ani a determinat tulburări renale, iar la un adolescent, o doză de 12 g utilizată concomitent cu alcool etilic, a determinat necroză tubulară acută.

Simptome

Majoritatea pacienților care au ingerat o cantitate importantă din punct de vedere clinic de AINS, vor dezvolta doar: greață, vărsături (posibil cu striuri sanguinolente), durere în epigastru și mai rar, diaree. De asemenea, pot apărea tinitus, cefalee, amețeală, vertij, confuzie, nistagmus și sângerare gastrointestinală. În intoxicațiile mai grave se observă toxicitate la nivelul sistemului nervos central, manifestată prin somnolență, excitație ocazională și dezorientare sau comă. Ocazional pacienții au

dezvoltat convulsii. De asemenea, în cazul copiilor pot apărea crampe mioclonice. În intoxicațiile severe, poate apărea acidoza metabolică și se poate prelungi timpul de protrombină/INR-ul, probabil datorită acțiunii factorilor coagulării circulanți. Pot apărea insuficiență renală acută, leziuni hepatice, hipotensiune arterială, deprimare respiratorie și cianoză. La pacienții cu astm bronșic este posibilă exacerbarea astmului.

În intoxicația gravă, poate apărea acidoza metabolică.

Tratament

Tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere și include menținerea liberă a unei căi respiratorii și monitorizarea semnelor cardiace și vitale până la stabilizare. Golirea conținutului stomacal sau administrarea de cărbune medicinal sunt indicate dacă pacientul se prezintă în decurs de o oră de la ingestia a mai mult de 400 mg/kg corp. Dacă ROBUMAY a fost deja absorbit, trebuie administrate substanțe alcaline, pentru a favoriza excreția ibuprofenului acid în urină. Dacă sunt frecvente sau prelungite, convulsiile trebuie tratate cu diazepam și lorazepam intravenos. Alte măsuri pot fi indicate de starea clinică a pacientului. Pentru astm bronșic trebuie administrate bronhodilatatoare. Nu este disponibil un antidot specific.

Funcțiile renală și hepatică trebuie monitorizate atent.

Pacienții trebuie monitorizați pentru cel puțin 4 ore după ingestia unei cantități posibil toxice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antiinflamatoare și antireumatice nesteroidiene; derivați ai acidului propionic, codul ATC: M01AE01.

Mecanism de acțiune

Ibuprofenul este un AINS cu acțiune antiinflamatoare, analgezică și antipiretică. Modelele animale pentru durere și inflamație indică faptul că ibuprofenul inhibă efectiv sinteza de prostaglandine. La oameni, ibuprofenul reduce durerea posibil cauzată de inflamație sau în legătură cu aceasta, inflamația și febra. Ibuprofenul exercită un efect inhibitor asupra sintezei de prostaglandine prin inhibarea activității ciclooxigenazei. În plus, ibuprofenul are un efect inhibitor și asupra agregării plachetare stimulate de ADP (adenozin difosfat) sau colagen.

Efecte farmacodinamice

Datele experimentale arată că ibuprofenul poate inhiba efectul acidului acetilsalicilic, în doză mică, asupra agregării plachetare atunci când aceste două medicamente sunt administrate concomitent. Anumite studii farmacodinamice au arătat că la administrarea dozelor unice de ibuprofen cu 8 ore înainte sau la 30 de minute după doza de acid acetilsalicilic cu eliberare imediată (81 mg), s-a observat un efect scăzut al acidului acetilsalicilic asupra formării de tromboxan sau a agregării plachetare. Deși există anumite incertitudini referitoare la extrapolarea acestor date la situațiile clinice, posibilitatea ca administrarea regulată și pe termen lung a ibuprofenului să poată reduce efectul cardioprotector al dozelor scăzute de acid acetilsalicilic, nu poate fi exclusă. Niciun efect relevant din punct de vedere clinic nu poate fi legat de administrarea ocazională de ibuprofen (vezi pct. 4.5).

Ibuprofenul inhibă sinteza prostaglandinelor în uter, reducând astfel tonusul uterin și presiunea activă, contracțiile uterine periodice și cantitatea de prostaglandine eliberate în circulație. Se presupune că aceste modificări explică ameliorarea durerilor menstruale.

Ibuprofenul inhibă sinteza prostaglandinelor la nivel renal, ceea ce poate conduce la insuficiență renală, retenție de lichide și insuficiență cardiacă la pacienții cu risc (vezi pct. 4.3).

Prostaglandinele sunt în legătură cu ovulația și ca urmare, utilizarea medicamentelor inhibitoare ale sintezei de prostaglandine poate afecta fertilitatea la femei (vezi pct. 4.4, 4.6 și 5.3).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Ibuprofenul este un amestec racemic de izomeri dextrogir și levogir. Studii *in vivo* și *in vitro* arată că izomerul levogir este responsabil de activitatea clinică. Forma dextrogiră, deși considerată farmacologic inactivă, este lent și parțial (60%) convertită în forma activă levogiră, la adulți. Gradul de conversie la copii este necunoscut, dar probabil este similar. Izomerul dextrogir are rolul de formă circulantă de depozit pentru a menține concentrațiile plasmatice eficiente ale formei active. Ibuprofenul este bine absorbit după administrarea pe cale orală, mai puțin de 1% fiind excretat în urină sub formă nemodificată. Acesta are o curbă de eliminare bifazică, cu un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 2 ore. Studii la copii cu sindrom febril au stabilit o doză proporțională de 5 și 10 mg/kg. Studiile la adulți au stabilit o doză de ibuprofen administrată în priză unică de la 50 până la 600 mg pentru cantitatea totală de medicament și până la 1200 mg pentru cea liberă.

Absorbție

Ibuprofenul este absorbit rapid la nivelul tractului gastro-intestinal cu o biodisponibilitate de 80-90%.

Studii *in vivo* arată că ibuprofenul este bine absorbit după administrare orală de suspensii, picături, capsule și comprimate masticabile, valoarea maximă a concentrației plasmatice fiind obținută la 1-2 ore de la administrare. Dacă medicamentul se administrează împreună cu alimente, concentrația serică maximă este mai mică și se atinge mai lent decât în cazul în care se administrează în condiții de repaus alimentar. Biodisponibilitatea totală nu este influențată considerabil de prezența alimentelor.

Diferențele de farmacocinetică între formele farmaceutice, la adulți, se datorează diferențelor de rată a absorbției a ibuprofenului din diversele forme administrate. Diferențele observate între adulți și copii, în ceea ce privește aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) și concentrația plasmatică maximă (C_{max}), se datorează modului de dozare diferit în funcție de greutate și vârstă sau modificărilor volumului aparent de distribuție (Vd/F) datorate febrei.

Toate formele farmaceutice de ibuprofen sunt bioechivalente în ceea ce privește concentrația plasmatică maximă atinsă (C_{max}) și intensitatea absorbției (ASC), totuși, timpul în care este atinsă concentrația plasmatică maximă T_{max} este diferit între formele farmaceutice. Aceste aspecte nu s-au arătat a fi importante din punct de vedere clinic în ceea ce privește instalarea efectului de reducere a febrei la copii sau intensitatea maximă a acestuia.

Distribuție

Ibuprofenul, ca majoritatea medicamentelor din clasa sa, este legat de proteinele plasmatice în proporție mare (>99% este legat la o concentrație plasmatică de 20 $\mu\text{g/ml}$). Legarea de proteinele plasmatice este saturabilă și la concentrații plasmatice >20 $\mu\text{g/ml}$ procesul are o evoluție non-lineară. Pe baza datelor obținute la administrarea orală există o variație a volumului aparent de distribuție a ibuprofenului influențată de vârstă sau febră. Copiii cu febră, cu vârste <11 ani au un volum aparent de distribuție de aproximativ 0,2 l/kg, în timp ce adulții au un volum aparent de distribuție de aproximativ 0,12 l/kg. Semnificația clinică a acestor date este necunoscută.

Metabolizare

După administrarea orală cea mai mare parte a dozei a fost regăsită în urina de 24 ore sub formă de metaboliți ai acidului hidroxifenilpropionic (25%) și ai acidului carboxipropilfenilpropionic (37%). Procentele de ibuprofen liber și conjugat găsite în urină au fost de 1%, respectiv 14%. Cantități neglijabile de ibuprofen au fost găsite în fecale atât sub formă de metaboliți, cât și ca medicament neabsorbit.

Excreție

Ibuprofenul este rapid metabolizat și eliminat prin urină. Excreția ibuprofenului este în cea mai mare parte completă după 24 ore de la administrarea ultimei doze. Curba eliminării plasmatice în funcție de timp are un aspect bifazic, cu un timp de înjumătățire de aproximativ 2 ore. Nu există diferențe între vitezele de eliminare sau timpii de înjumătățire la adulți și copii; cu toate acestea, există o modificare

legată de vârstă sau de febră a clearance-ului total. Aceasta sugerează că modificările clearance-ului se datorează modificărilor volumului aparent de distribuție a ibuprofenului.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

În cazul în care nu există nicio deteriorare a funcției renale, se observă doar diferențe mici, nesemnificative clinic ale profilului farmacocinetic și ale excreției renale între pacienții tineri și vârstnici.

Copii

La copiii cu vârsta de 1 an și peste, expunerea sistemică la ibuprofen după doza stabilită în funcție de greutatea corporală (5 mg/kg până la 10 mg/kg greutate corporală), pare să fie similară cu a adulților.

La copiii cu vârsta de 3 luni până la 2,5 ani se pare că volumul de distribuție (l/kg) și clearance-ul ibuprofenului (l/kg/oră) sunt mai mari decât la copiii cu vârsta peste 2,5 ani până la 12 ani.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară, comparativ cu pacienții cu funcția renală normală, s-au raportat creșterea S-ibuprofenului liber, valori mai mari ale ASC pentru S-ibuprofen și creșterea raportului ASC (S/R) enantiomeric.

La pacienții cu insuficiență renală în stadiul final care efectuează ședințe de dializă, valoarea medie a fracțiunii libere de ibuprofen a fost de aproximativ 3%, comparativ cu aproximativ 1% la voluntarii sănătoși. Deteriorarea severă a funcției renale determină acumularea de metaboliți ai ibuprofenului. Nu se cunoaște semnificația acestui efect. Metaboliții pot fi eliminați prin hemodializă (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

Insuficiență hepatică

Boala hepatică alcoolică cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată nu a determinat o modificare semnificativă a parametrilor farmacocinetici.

La pacienții cu ciroză care au insuficiență hepatică moderată (scor Child Pugh 6-10) și care au utilizat ibuprofen racemic, s-a observat o prelungire a timpului de înjumătățire plasmatică de aproximativ 2 ori și raportul ASC (S/R) enantiomeric a fost semnificativ mai mic comparativ cu cel întâlnit la voluntarii sănătoși, sugerând o afectare a transformării metabolice a R-ibuprofenului în enantiomerul (S-) (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Deoarece este un medicament cu utilizare bine stabilită și răspândită, siguranța preclinică a ibuprofenului este bine documentată.

Toxicitatea subcronică și cronică a ibuprofenului în testele la animale s-a demonstrat în principal prin alterarea tractului gastric și ulcere.

Testele *in vitro* și *in vivo* referitoare la mutagenicitatea ibuprofenului nu au arătat semne clinice semnificative. În plus, nu au fost observate efecte carcinogene la șoareci sau șobolani. Ibuprofenul inhibă ovulația la iepuri și influențează negativ implantarea la diferite specii animale (iepure, șobolan, șoarece). În testele de reproducere efectuate la șobolani și iepuri, ibuprofenul a trecut placenta. Când s-au utilizat doze toxice pentru mamă, au apărut mai frecvent malformații (de exemplu: defecte de sept ventricular).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu
Amidon de porumb
Lactoză monohidrat
Metilceluloză
Amidonglicolat de sodiu
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Film
Hipromeloză
Talc
Dioxid de titan (E 171)
Propilenglicol
Eritrozină (E 127).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie 2 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Amring Farma S.R.L.
Bulevardul Mircea Eliade Nr. 7, Bloc 1, Etaj 1, Ap. 3,
Sector 1, București,
România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

5802/2013/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Septembrie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2022