

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1 DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Brufen 20 mg/ml suspensie orală.

2 COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Suspensia conține ibuprofen 20 mg/ml.

Excipienți cu efect cunoscut:

Zahăr 660 mg/ml, sorbitol lichid 100 mg/ml, colorant galben amurg 0,1 mg/ml, metil-parahidroxibenzoat 1 mg/ml, propil-parahidroxibenzoat 0,5 mg/ml și benzoat de sodiu 2,5 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie orală.

De culoare galbenă cu aromă de portocală.

4 DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Artrită reumatoidă, osteoartrită. Dismenoree fără cauză organică. Durere de intensitate ușoară până la moderată.

Copiii între 6 luni–12 ani (>7 kg): Durere acută și febră asociate răcelii obișnuite.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul trebuie inițiat cu cea mai mică doză preconizată a fi eficientă, care ulterior poate fi ajustată, în funcție de reacția la tratament și de reacțiile adverse. În cazul tratamentului pe termen lung, trebuie să se respecte o doză redusă de întreținere.

Riscul de apariție a reacțiilor adverse poate fi diminuat utilizându-se cea mai mică doză eficientă pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlului simptomelor (vezi pct. 4.4).

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

Afecțiuni reumatice: 400–700 mg (20–35 ml) de trei ori pe zi. Se lasă un interval de 4-6 ore între doze. Pentru o ameliorare mai rapidă a redorii matinale, prima doză poate fi utilizată în condiții de repaus alimentar. Doza trebuie redusă în cazurile de insuficiență renală. Doza zilnică maximă este 2400 mg.

Dismenoree: 400 mg (20 ml) o dată până la de trei ori pe zi, în funcție de caz. Se lasă un interval de

4-6 ore între doze. Tratamentul trebuie inițiat la primele semne ale durerii menstruale.

Durere de intensitate ușoară până la moderată: 200–400 mg (10–20 ml) în doză unică sau de trei până la de patru ori pe zi. Se lasă un interval de 4-6 ore între doze. Nu s-a demonstrat că dozele unice mai mari de 400 mg cresc efectul analgezic.

Copii și adolescenți

Copii între 6 luni și 12 ani (cu greutate >7 kg):

Durere acută și febră asociate răcelii obișnuite: 5–7,5 mg ibuprofen/kg greutate corporală în doză unică sau 20–30 mg/kg greutate corporală pe zi, după cum este menționat în tabelul următor. Doza trebuie calculată în funcție de greutatea corporală (vârstele prezentate sunt aproximative).

<i>Greutate</i>	<i>Vârstă</i>	<i>Doză</i>
7–10 kg	6–12 luni	2,5 ml (50 mg) de 3 ori pe zi
10–14,5 kg	1–2 ani	2,5ml (50 mg) de 3–4 ori pe zi
14,5–25 kg	3–7 ani	5 ml (100 mg) de 3–4 ori pe zi
25–40 kg	8–12 ani	10 ml (200 mg) de 3–4 ori pe zi

Doza trebuie administrată o dată la 6 ore, de până la patru ori pe zi.

Brufen nu trebuie administrat copiilor sub șase luni sau copiilor care cântăresc mai puțin de 7 kg.

Persoane vârstnice

Pacienții vârstnici sunt expuși unui risc crescut datorită consecințelor grave ale reacțiilor adverse. Dacă se consideră că administrarea unui AINS este necesară, trebuie să se utilizeze cea mai mică doză eficientă pentru cea mai scurtă perioadă de timp. Pacientul trebuie monitorizat în mod regulat în legătură cu sângerările gastrointestinale ce pot să apară pe parcursul tratamentului cu AINS. Dacă funcția renală sau cea hepatică este afectată, doza trebuie ajustată individual.

Insuficiența renală

În cazul pacienților cu insuficiență renală dozele de ibuprofen trebuie stabilite cu prudență. Doza trebuie stabilită individual. Doza trebuie menținută la un nivel cât mai mic, iar funcția renală trebuie monitorizată (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Insuficiența hepatică

În cazul pacienților cu insuficiență hepatică dozele de ibuprofen trebuie stabilite cu prudență. Doza trebuie stabilită individual și doza trebuie menținută la un nivel cât mai mic posibil (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Mod de administrare

Pentru a obține un debut mai rapid al acțiunii, doza poate fi administrată pe stomacul gol. Este recomandat pacienților cu afecțiuni ale stomacului să utilizeze ibuprofen împreună cu alimente.

Agitați flaconul înainte de utilizare. La administrarea Brufen suspensie orală, poate să apară o senzație tranzitorie de arsură la nivelul cavității bucale sau a gâtului; asigurați-vă că agitați bine flaconul înainte de utilizare.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Ulcer gastric sau duodenal activ sau antecedente de ulcer/sângerări gastrointestinale recurente (două sau mai multe episoade ulceroase sau de sângerare dovedite).

Insuficiență hepatică severă.

Insuficiență cardiacă severă (clasă IV NYHA).

Insuficiență renală severă (filtrare glomerulară sub 30 ml/min).

Afecțiuni care implică o tendință crescută de sângerare.

Sângerare sau perforație gastrointestinală în legătură cu tratamente anterioare cu AINS.

Al treilea trimestru de sarcină.

Datorită reacțiilor încrucișate, Brufen nu trebuie administrat pacienților care au prezentat simptome de astm bronșic, rinită sau urticarie în urma administrării de acid acetilsalicilic sau alte AINS.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Precauții generale

Efectele nedorite pot fi diminuate utilizându-se cea mai mică doză eficientă pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlului simptomelor (vezi pct. 4.2 și efectele gastrointestinale și cardiovasculare de mai jos).

La utilizarea prelungită a oricărui tip de analgezice poate să apară cefalee care nu trebuie tratată cu doze crescute ale acestui medicament.

Consumul concomitent de alcool etilic și AINS poate determina potențarea reacțiilor adverse ale substanței active, în special la nivelul tractului gastrointestinal sau la nivelul sistemului nervos central.

Există unele dovezi că medicamentele care inhibă sinteza de ciclooxigenază/prostaglandină pot afecta fertilitatea femeilor prin consecințele asupra ovulației. Acest lucru este reversibil la întreruperea tratamentului.

Efecte cardiovasculare

La pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă ușoară până la moderată este necesară monitorizarea și informarea adecvată, întrucât s-a observat apariția retenției de lichide și a edemului în asociere cu tratamentul cu AINS.

Studiile clinice sugerează că utilizarea ibuprofenului, în special la o doză mare (2400 mg pe zi) poate fi asociată cu un risc ușor crescut de evenimente trombotice arteriale (de exemplu infarct miocardic sau accident vascular cerebral). În general, studiile epidemiologice nu sugerează că o doză mică (de exemplu ≤ 1200 mg pe zi) de ibuprofen se asociază cu un risc crescut de evenimente trombotice arteriale.

În cazul pacienților cu hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă (clasa II-III NYHA), angină pectorală stabilă, arteriopatie periferică și/sau boală cerebrovasculară, ibuprofenul trebuie administrat doar în urma unei examinări atente și administrarea dozelor crescute (2400 mg pe zi) trebuie evitată. O evaluare atentă trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului de lungă durată la pacienții cu factori de risc pentru evenimente cardiovasculare (de exemplu, hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumători) în special dacă sunt necesare doze mari de ibuprofen (2400 mg pe zi).

Se recomandă prudență în tratamentul pacienților cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă, deoarece s-a observat apariția retenției de lichide și a edemului în asociere cu tratamentul cu AINS.

Hemoragii, ulceratii și perforatii gastrointestinale

Există o legătură puternică între doză și sângerarea gastrointestinală severă. Trebuie să se evite administrarea concomitentă de ibuprofen și alte AINS, inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxygenazei-2 (COX-2).

Pacienții vârstnici sunt expuși unui risc crescut de reacții adverse atunci când sunt tratați cu AINS, în mod special riscului de sângerare și perforație gastrointestinală, care pot fi letale.

Sângerarea gastrointestinală, ulceratia și perforatia cu potențial letal au fost raportate în asociere cu tratamentul cu toate tipurile de AINS și au apărut în orice moment al tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare sau episoade anterioare de evenimente gastrointestinale grave.

Riscul de sângerare, ulceratie sau perforatie gastrointestinală este mai mare în cazul dozelor crescute de AINS la pacienții cu istoric de ulcer, în special dacă este complicat de prezența unei hemoragii sau perforații (vezi pct. 4.3), precum și în cazul vârstnicilor. Pacienții expuși factorilor de risc de mai sus trebuie să inițieze tratamentul cu doza cea mai mică.

În cazul acestor pacienți, precum și în cazul pacienților care utilizează doze mici de acid acetilsalicilic sau alte medicamente care pot crește riscul unor efecte gastrointestinale nedorite trebuie avut în vedere tratamentul cu medicamente care protejează mucoasa gastrică (de exemplu, misoprostol sau inhibitori ai pompei de protoni) (vezi mai jos și pct. 4.5).

Pacienții cu antecedente de reacții gastrointestinale, în special pacienții vârstnici, trebuie atenționați cu privire la orice simptome abdominale neobișnuite (în mod special sângerare gastrointestinală), mai ales în etapele inițiale ale tratamentului și, dacă apar astfel de simptome, să solicite îngrijiri medicale.

Se recomandă prudență la pacienții care utilizează concomitent medicamente care pot crește riscul de ulceratii sau sângerări, precum corticosteroizi orali, anticoagulante precum warfarină, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei sau medicamente antitrombotice cum este acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).

În cazul în care pacientul prezintă sângerare gastrointestinală sau ulceratie, tratamentul cu ibuprofen trebuie întrerupt.

AINS trebuie administrate cu atenție la pacienții cu antecedente de afecțiune gastrointestinală, de exemplu, colită ulcerativă și boală Crohn, datorită potențialului de exacerbare a acestor afecțiuni (vezi pct. 4.8).

Efecte renale

Se recomandă prudență în cazul pacienților deshidratați. Există risc de insuficiență renală în special la adolescenții deshidratați și la vârstnici.

Similar altor AINS, administrarea de ibuprofen pe termen lung a determinat necroză papilară și alte modificări patologice la nivelul rinichilor. Toxicitatea renală a fost de asemenea observată la pacienții la care prostaglandinele renale au rol compensator în menținerea perfuziei renale normale. La acești pacienți administrarea de AINS poate provoca o reducere dependentă de doză a formării de prostaglandine și secundar, la nivelul fluxului sanguin renal, fapt ce poate provoca insuficiență renală. Pacienții cu insuficiență renală, insuficiență cardiacă, disfuncție hepatică, vârstnicii și pacienții care se află în tratament cu diuretice sau inhibitori ECA sunt cel mai expuși acestui risc. În mod normal, simptomele sunt reversibile în urma întreruperii tratamentului cu AINS.

Pentru pacienții cu insuficiență renală, hepatică sau cardiacă, este recomandată utilizarea celei mai mici doze eficiente pentru cea mai scurtă perioadă de timp și trebuie monitorizată funcția renală în special, la pacienții cu tratament de lungă durată (vezi pct. 4.3).

Efecte hematologice

Ibuprofen poate inhiba agregarea trombocitelor, determinând un timp de sângerare mai mare.

Tulburări respiratorii

Este necesară prudență în cazul în care ibuprofen este administrat pacienților care prezintă, sau au antecedente de astm bronșic, rinită cronică sau boli alergice, întrucât la acești pacienți a fost raportat bronhospasm, urticarie sau angioedem cauzate de ibuprofen.

Efecte dermatologice

S-au raportat foarte rar reacții cutanate grave, unele dintre acestea cu consecințe letale, cum sunt dermatita exfoliativă, sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică, în legătură cu utilizarea AINS (vezi pct. 4.8). Riscul de apariție a unor astfel de reacții este cel mai mare la inițierea tratamentului, majoritatea reacțiilor producându-se în timpul primei luni. Au fost raportate cazuri de pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) în asocierie cu medicamentele care conțin ibuprofen. Tratamentul cu ibuprofen trebuie întrerupt la primele semne de erupție cutanată tranzitorie, leziuni ale mucoaselor sau alte semne de hipersensibilitate.

Infecții și infestări

În mod excepțional, varicela poate fi la originea unor complicații cutanate grave și a unor infecții ale țesuturilor moi.

Până în prezent, nu se poate exclude posibilitatea ca AINS să contribuie la agravarea acestor complicații. Astfel, se recomandă evitarea tratamentului cu Brufen în cazurile de varicelă.

Mascarea simptomelor infecțiilor preexistente

Brufen 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 Brufen 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.

Meningită aseptică

Meningita aseptică a fost observată rar la pacienții cărora li se administrează ibuprofen. Cu toate că, este mult mai probabil să apară la pacienții cu lupus eritematos sistemic și cu boli ale țesutului conjunctiv, aceasta a fost raportată și la pacienții care nu au o afecțiune cronică existentă.

Pacienții cu probleme gastrointestinale, lupus eritematos sistemic (LES), tulburări hematologice sau de coagulare și astm bronșic trebuie tratați cu prudență și trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului cu AINS deoarece afecțiunea lor poate fi exacerbată de AINS.

Informații referitoare la excipienți

Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la fructoză, malabsorbție de glucoză-galactoză sau insuficiență de zaharoză-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament. Brufen suspensie orală conține 3 g zahăr per doză de 5 ml. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții cu diabet zaharat. Poate dăuna dinților.

Acest medicament conține 500 mg sorbitol per fiecare 5 ml suspensie orală. Sorbitolul este o sursă de fructoză. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții care au intoleranță la unele categorii de glucide. Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză nu trebuie să utilizeze/să ia acest medicament. Sorbitolul poate determina disconfort gastrointestinal și efect laxativ ușor.

Brufen suspensie orală conține conservanții metil-parahidroxibenzoat și propil-parahidroxibenzoat care pot provoca reacții alergice (chiar întârziate).

Brufen suspensie orală conține colorantul galben amurg (E110). Poate provoca reacții alergice.

Acest medicament conține 12,5 mg benzoat de sodiu per fiecare 5 ml suspensie orală. Benzoatul de sodiu poate crește riscul de producere a icterului (îngălbenire a pielii și a albului ochilor) la nou-născuți (cu vârsta până la 4 săptămâni). Brufen nu trebuie administrat copiilor sub 6 luni sau copiilor care cântăresc mai puțin de 7 kg.

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

Trebuie evitate următoarele asocieri cu Brufen:

Clasa dicumarol: AINS poate potența efectul anticoagulantelor de tipul warfarinei. Studiile experimentale demonstrează că ibuprofenul accentuează efectele warfarinei asupra timpului de sângerare. AINS și medicamente din clasa dicumarolului sunt metabolizate de aceeași enzimă CYP 2C9.

Medicamente antiagregante plachetare: AINS nu trebuie asociate cu medicamente antiagregante plachetare cum este ticlopidina datorită inhibării cumulative a funcției trombocitare (vezi mai jos).

Metotrexat: AINS inhibă secreția tubulară a metotrexatului și în consecință, pot apărea unele interacțiuni metabolice cu un clearance redus al metotrexatului. În consecință, în tratamentul cu doze crescute de metotrexat trebuie întotdeauna evitată prescrierea de AINS (vezi mai jos).

Acid acetilsalicilic: Nu se recomandă administrarea concomitentă de ibuprofen cu acid acetilsalicilic datorită potențialului crescut de apariție a reacțiilor adverse.

Datele experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba competitiv efectul acidului acetilsalicilic în doză scăzută asupra agregării plachetare atunci când acestea sunt administrate concomitent. Deși există incertitudini privind extrapolarea acestor date la situația clinică, nu se poate exclude posibilitatea ca utilizarea ibuprofenului în mod regulat și pe termen lung, să reducă efectul cardioprotector al acidului acetilsalicilic administrat în doză mică. Nu este probabil niciun efect relevant clinic asociat utilizării ocazionale a ibuprofenului (vezi pct. 5.1).

Glicozide cardiotonice: AINS pot exacerba insuficiența cardiacă, pot reduce filtrarea glomerulară și pot crește valorile plasmatiche ale glicozidelor *cardiotonice* (de exemplu digoxină).

Mifepristonă: Teoretic, poate apărea o scădere a eficienței medicamentului datorită proprietăților antiprostaglandinice ale medicamentelor antiinflamatoare non-steroidiene (AINS) inclusiv a acidului acetilsalicilic. Dovezie limitate sugerează faptul că administrarea concomitentă de AINS în ziua administrării de prostaglandină nu influențează în mod nefavorabil efectele mifepristonei sau pe cele ale prostaglandinei asupra maturizării cervicale sau asupra contractilității uterine și că nu reduce eficiența clinică a avortului medical.

Sulfoniluree: Există raportări rare de hipoglicemie la pacienții care utilizează ibuprofen și care se află în tratament cu sulfoniluree.

Zidovudină: Există dovezi că tratamentul concomitent cu zidovudină și ibuprofen în cazul pacienților HIV(+) cu hemofilie prezintă un risc crescut de hemartroze și hematoame.

Următoarele asocieri cu Brufen pot necesita ajustarea dozei:

AINS pot reduce efectul diureticelor și al altor medicamente antihipertensive. De asemenea, diureticele pot crește riscul nefrotoxic al AINS.

AINS pot reduce eliminarea de aminoglicozide. *Copii:* Se recomandă atenție în cazul tratamentului concomitent cu ibuprofen și aminoglicozide.

Litiu: Ibuprofenul reduce clearance-ul renal al litiului și drept rezultat, concentrațiile serice ale litiului pot crește. Asocierea trebuie evitată cu excepția cazului în care se pot efectua verificări frecvente ale concentrațiilor plasmatiche ale litiului și dacă este posibil reducerea dozei de litiu.

Inhibitori ECA și antagoniști ai angiotensinei II: Există un risc crescut de insuficiență renală acută, de obicei reversibilă, la pacienții cu insuficiență renală (de exemplu, pacienți deshidratați și/sau vârstnici) atunci când se administrează tratament cu inhibitori ECA sau antagoniști ai angiotensinei II în paralel cu AINS, inclusiv inhibitori selectivi ai COX-2. Astfel, asocierea trebuie administrată cu prudență pacienților cu insuficiență renală, în special în cazul vârstnicilor. Pacienții trebuie hidratați în mod adecvat și trebuie luată în considerare evaluarea funcției renale după inițierea tratamentului asociat și la intervale regulate pe parcursul tratamentului (vezi pct. 4.4).

Beta-blocante: AINS reduc efectul antihipertensiv al blocantelor beta-adrenergice.

Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS): ISRS și AINS implică fiecare un risc crescut de sângerare, de exemplu la nivelul tractului gastrointestinal. Acest risc este amplificat de un tratament care asociază aceste două tipuri de medicamente. Este posibil ca mecanismul să fie corelat cu captarea redusă a serotoninei la nivel trombocitar (vezi pct. 4.4).

Ciclosporină: Se consideră că administrarea concomitentă de AINS și ciclosporină are potențialul de a crește riscul de nefrotoxicitate datorită sintezei scăzute de prostaciclina la nivel renal. În consecință, în cazul unui tratament asociat, funcția renală trebuie monitorizată cu atenție.

Captopril: Studiile experimentale indică faptul că ibuprofenul antagonizează efectul captoprilului asupra excreției de sodiu.

Colestiramină: Administrarea concomitentă de ibuprofen și colestiramină întârzie și reduce (cu 25%) absorbția ibuprofenului. Aceste medicamente trebuie administrate la un interval de cel puțin 2 ore distanță.

Tiazide, diuretice înrudite cu tiazide și diuretice de ansă: AINS pot antagoniza efectul diuretic al furosemidului și bumetanidei, posibil prin inhibarea sintezei de prostaglandine. Acestea pot reduce de asemenea efectul antihipertensiv al tiazidelor.

Tacrolimus: Se consideră că administrarea concomitentă de AINS și tacrolimus are potențial de a crește riscul de nefrotoxicitate datorită sintezei reduse de prostaciclina la nivel renal. În consecință, funcția renală trebuie monitorizată cu atenție în cazul unui tratament asociat.

Metotrexat: Riscul unei posibile interacțiuni între un medicament AINS și metotrexat trebuie să fie de asemenea luat în considerare în cazul tratamentului cu doze reduse de metotrexat, în special la pacienții cu insuficiență renală. Funcția renală trebuie monitorizată în cazul administrării tratamentului asociat. Se recomandă precauție în cazul în care atât un AINS cât și metotrexat sunt administrate în decurs de 24 de ore unul după celălalt deoarece valorile plasmatiche ale metotrexatului pot crește, ducând astfel la creșterea toxicității (vezi mai sus).

Corticosteroidi: Tratamentul concomitent determină creșterea riscului de ulcerare sau sângerare gastrointestinală.

Medicamente antiagregante plachetare: Risc crescut de sângerare gastrointestinală.

Inhibitori ai CYP2C9: Administrarea concomitentă de ibuprofen și inhibitori CYP2C9 poate crește riscul expunerii la ibuprofen (substrat al CYP2C9). Într-un studiu cu voriconazol și fluconazol (inhibitori ai CYP2C9) s-a demonstrat o expunere crescută la ibuprofen S(+) cu aproximativ 80 până la 100%. Trebuie luată în considerare reducerea dozei de ibuprofen în cazul administrării concomitente de inhibitori puternici ai CYP2C9, în mod special atunci când se administrează doze mari de ibuprofen în asociere cu voriconazol sau cu fluconazol.

Studiile privind interacțiunile cu alte medicamente au fost efectuate numai la adult.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Inhibarea sintezei de prostaglandine poate afecta în mod advers sarcina și/sau dezvoltarea embrionului/fătului. Datele provenite din studii epidemiologice sugerează că există un risc crescut pentru avort spontan și pentru malformații cardiace și gastroschizis în urma administrării de inhibitori ai sintezei de prostaglandine la începutul sarcinii. Riscul absolut de malformații cardiace a crescut de la mai puțin de 1% la aproximativ 1,5%. Se presupune că riscul crește în funcție de doză și de durata terapiei. Administrarea de inhibitori ai sintezei de prostaglandine la animale a avut drept rezultat creșterea pierderilor pre- și post implantare și letalitate embrion-fetală. În plus, s-a observat o incidență crescută a diverselor malformații, inclusiv cardiovasculare, la animalele cărora li se administrează inhibitorul sintezei de prostaglandine în perioada de organogeneză. În timpul primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină, Brufen nu trebuie administrat decât în cazul în care este absolut necesar. Dacă Brufen este utilizat de femeii care încearcă să rămână gravide sau pe parcursul primului sau celui de-al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie să fie cât mai mică, iar durata tratamentului cât mai scurtă.

Pe parcursul celui de-al treilea trimestru, toți inhibitorii sintezei de prostaglandine pot expune fătul la:

- toxicitate cardiopulmonară (cu închiderea prematură a canalului arterial și cu hipertensiune pulmonară),
- disfuncție renală, care poate progresa către insuficiență renală care conduce la oligohidramnios.

Inhibitorii sintezei de prostaglandine pot expune mama și nou-născutul la sfârșitul sarcinii la:

- prelungirea timpului de sângerare,
- inhibarea contracțiilor uterine, care poate provoca întârzierea sau prelungirea travaliului.

În consecință, administrarea de Brufen este contraindicată în timpul ultimului trimestru de sarcină.

Alăptarea

Ibuprofenul este eliminat în laptele matern, dar în cazul administrării dozelor terapeutice pe parcursul unui tratament de scurtă durată, riscul de afectare a sugarului este puțin probabil. În cazul în care se prescrie un tratament de lungă durată, trebuie luată în considerare întreruperea prematură a alăptării.

Fertilitatea

Utilizarea ibuprofenului poate afecta fertilitatea și nu se recomandă femeilor care doresc să rămână gravide. Trebuie luată în considerare întreruperea administrării de ibuprofen la femeile care au dificultăți în a rămâne gravide sau care sunt efectuează investigații pentru infertilitate.

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

În urma tratamentului cu Brufen, în cazul anumitor pacienți, timpul de reacție poate fi întârziat. Acest fapt trebuie luat în considerare în cazurile în care este necesară o vigilență crescută, de exemplu, atunci când se conduce un vehicul și se aplică într-o mai mare măsură dacă Brufen este utilizat concomitent cu alcool. Nu au fost efectuate studii.

4.8 Reacții adverse

Tabloul reacțiilor adverse raportate pentru ibuprofen este similar cu al celorlalte AINS.

• Tulburări gastrointestinale

Reacțiile adverse cel mai frecvent observate sunt de natură gastrointestinală. La administrarea ibuprofenului au fost raportate: greață, vărsături, diaree, flatulență, constipație, dispepsie, durere abdominală, melenă, hematemă, stomatită ulceroasă, hemoragie gastrointestinală și exacerbare a colitei și a bolii Crohn (vezi pct. 4.3). Mai puțin frecvent s-au observat gastrită, ulcer duodenal și gastric și perforație gastrointestinală.

Ulcerele, perforațiile sau sângerările gastrointestinale pot fi uneori letale, în special pentru vârstnici (vezi pct. 4.4).

La administrarea Brufen suspensie orală, poate să apară o senzație tranzitorie de arsură la nivelul cavității bucale sau a gâtului.

- **Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat**

În mod excepțional, s-au produs complicații infecțioase severe la nivelul pielii și a țesutului conjunctiv la cazurile de infecție cu varicelă. A fost descrisă exacerbare a inflamațiilor provocate de infecții (de exemplu, dezvoltare a fasciitei necrozante), care coincide cu utilizarea de AINS.

- **Tulburări cardiace și vasculare**

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

În contextul tratamentului cu AINS, s-a observat apariție a edemului, hipertensiunii arteriale și insuficienței cardiace.

- **Tulburări hematologice și limfatice**

Ibuprofenul poate provoca prelungirea timpului de sângerare prin inhibarea reversibilă a agregării trombocitare.

- **Infecții și infestări**

În majoritatea cazurilor în care a fost raportată meningita aseptică, a existat o anumită formă de boală autoimună subiacentă (în special lupus eritematos sistemic și boli ale țesutului conjunctiv asociate).

Reacțiile adverse cel puțin posibil legate de administrarea de ibuprofen sunt prezentate conform Convenției MedDRA privind frecvența și sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe. Sunt utilizate următoarele intervale 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 ($< 1/10000$), Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe 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	Leucopenie, trombocitopenie, agranulocitoză, anemie aplastică și anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate
	Rare	Reacții anafilactice
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Insomnie, anxietate
	Rare	Depresie, stare de confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee, amețeli
	Mai puțin frecvente	Parestezie, somnolență
	Rare	Nevrită optică
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Deficiență vizuală
	Rare	Neuropatie optică toxică
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Deficiență auditivă
	Rare	Tinitus, vertij
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Astm bronșic, bronhospasm, dispnee

Tulburări gastrointestinale	Frecvente	Dispepsie, diaree, greață, vărsături, dureri abdominale, flatulență, constipație, melena, hematemeză, hemoragie gastrointestinală
	Mai puțin frecvente	Gastrită, ulcer duodenal, ulcer gastric, ulcerație bucală, perforație gastrointestinală
	Foarte rare	Pancreatită
	Frecvență necunoscută	Exacerbare a colitei și bolii Crohn
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Hepatită, icter, tulburare a funcției hepatice
	Rare	Leziuni hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte rare	Insuficiență hepatică
	Frecvente	Erupții cutanate tranzitorii
	Mai puțin frecvente	Urticarie, prurit, purpură, angioedem, reacții de fotosensibilitate
	Foarte rare	Forme severe ale reacțiilor cutanate (de exemplu: eritem multiform, reacții buloase inclusiv sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică)
Tulburări renale și ale căilor urinare	Cu frecvență necunoscută	Reacție indusă de medicament asociată cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS), Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA)
	Mai puțin frecvente	Nefrotoxicitate în diferite forme, de exemplu: nefrită tubulo-interstițială, sindrom nefrotic și insuficiență renală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Fatigabilitate
	Rare	Edem
Tulburări cardiace	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență cardiacă, infarct miocardic (<i>vezi de asemenea pct. 4.4</i>).
Tulburări vasculare	Cu frecvență necunoscută	Hipertensiune arterială

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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.
 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.

4.9 Supradozaj

Toxicitate

Risc de apariție a simptomelor la doze > 80–100 mg/kg. La doze > 200 mg/kg există riscul unor simptome severe, deși cu variabilitate considerabilă între indivizi. O doză de 560 mg/kg la un copil în

vârsta de 15 luni a condus la o intoxicație severă, o doză de 3,2 g la un copil de 6 ani a condus la intoxicație ușoară până la moderată, o doză de 2,8–4 g la un copil de 1 an și jumătate și de 6 g la un copil de 6 ani a condus la o intoxicație severă chiar și în urma lavajului gastric, o doză de 8 g la un adult a avut ca rezultat intoxicație moderată și > 20 g la un adult a condus la intoxicație foarte severă. În cazul unei doze de 8 g administrată unui pacient de 16 ani a rezultat afectare renală iar 12 g în asociere cu alcool etilic administrate unui adolescent au condus la necroză tubulară acută.

Simptome

Simptomele predominante apar la nivelul tractului gastrointestinal, de exemplu greață, dureri abdominale, vărsături (cu posibile striuri de sânge) precum și cefalee, tinitus, confuzie și nistagmus. În cazul dozelor mari pot să apară pierdere a conștiinței, convulsii (în special la copii), bradicardie, hipotensiune arterială, acidoză metabolică, hipernatremie, efecte renale, hematurie, eventuale efecte hepatice, hipotermie. Ocazional, s-au raportat cazuri de sindrom de detresă respiratorie acută severă.

Tratament

Dacă este cazul, se recomandă lavaj gastric și cărbune activat. În cazul unor tulburări gastrointestinale, se recomandă administrare de antiacide. În caz de hipotensiune arterială, se administrează lichide intravenos și, dacă este necesar, se acordă suport inotropic. Se va asigura diureză adecvată. Corectarea tulburărilor echilibrului acido-bazic și electrolitic. Alte tratamente simptomatice.

5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antiinflamatoare și antireumatice, nesteroidiene; derivați de acid propionic.

Cod ATC: M01AE01

Mecanism de acțiune

Brufen aparține clasei de medicamente anti-inflamatoare nesteroidiene (AINS). Conține derivatul de acid propionic–acid p-izobutilhidratropic–cu numele generic de ibuprofen. Ibuprofenul are efecte anti-inflamatoare, analgezice și antipiretice. Efectul antiinflamator este comparabil cu cele ale acidului acetilsalicilic și indometacinului. Efectul farmacologic al ibuprofenului este probabil asociat cu capacitatea acestuia de a inhiba sinteza prostaglandinei. Ibuprofenul prelungește timpul de sângerare prin intermediul inhibării reversibile a agregării trombocitare.

Eficacitate și siguranță clinică

Datele experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba competitiv efectul acidului acetilsalicilic în doză scăzută asupra agregării plachetare, atunci când sunt administrate concomitent. Unele studii farmacodinamice arată că atunci când au fost administrate doze unice de ibuprofen de 400 mg în intervalul de 8 ore înainte sau în intervalul de 30 de minute după doza cu eliberare imediată de acid acetilsalicilic (81 mg), a apărut o scădere a efectului acidului acetilsalicilic asupra formării tromboxanului sau asupra agregării plachetare. Cu toate că există incertitudini privind extrapolarea acestor date la situația clinică nu se poate exclude posibilitatea ca utilizarea ibuprofenului în mod regulat și pe termen lung, să reducă efectul cardioprotector al acidului acetilsalicilic administrat în doză mică. Nu este probabil niciun efect relevant clinic asociat utilizării ocazionale a ibuprofenului (vezi pct. 4.5).

Ibuprofen inhibă sinteza prostaglandinelor renale. La pacienții cu funcție renală normală acest efect nu are semnificație deosebită. La pacienții cu insuficiență renală cronică, insuficiență cardiacă sau hepatică decompensată și afecțiuni care implică modificări ale volumului plasmatic, inhibarea sintezei de prostaglandine poate conduce la insuficiență renală acută, retenție de lichide și insuficiență cardiacă (vezi pct. 4.3).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Ibuprofenul este absorbit cu rapiditate din tractul gastrointestinal, cu o biodisponibilitate de 80-90%. Concentrațiile serice maxime au loc la o oră până la două ore după administrare. Dacă se administrează în timpul mesei, concentrațiile serice maxime sunt mai mici și se obțin mai lent decât în cazul administrării în condiții de repaus alimentar. Alimentele nu afectează în mod semnificativ biodisponibilitatea totală.

Distribuție

Ibuprofenul se leagă în mod extensiv de proteinele plasmatică (99%). Ibuprofenul are un volum mic de distribuție, cu valori de aproximativ 0,12-0,2 l/kg la adulți.

Metabolizare

Ibuprofenul este metabolizat rapid la nivelul ficatului prin citocromul P 450, în special de CYP2C9, în doi metaboliți principali inactivi, 2-hidroxi-ibuprofen și 3-carboxi-ibuprofen. În urma administrării orale a medicamentului, mai puțin de 90% din doza orală de ibuprofen ajunge în urină sub formă de metaboliți oxidativi și conjugății lor glucuronici. O cantitate foarte mică de ibuprofen este eliminată nemodificată în urină.

Eliminare

Eliminarea renală este rapidă și completă. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 2 ore. Eliminarea ibuprofenului este încheiată efectiv la 24 de ore de la administrarea ultimei doze.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

În condițiile în care nu există insuficiență renală, există puține diferențe, ne semnificative din punct de vedere clinic, la nivelul profilului farmacocinetic și al eliminării urinare între persoanele tinere și cele în vârstă.

Copii și adolescenți

Expunerea sistemică la ibuprofen, în urma unei doze terapeutice ajustate în funcție de greutate (5 mg/kg până la 10 mg/kg greutate corporală) la copiii de 1 an sau mai mult, pare similară cu cea din cazul adulților. Copiii între 3 luni și 2 ani și jumătate par a avea un volum de distribuție (l/kg) și un clearance renal (l/kg/h) al ibuprofenului mai mare decât copiii cu vârsta > 2,5 până la 12 ani.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară s-au raportat valori crescute de (S)- ibuprofen liber, valori ASC crescute pentru (S)- ibuprofen și valori ASC enantiomerice (S/R) crescute în comparație cu voluntarii sănătoși.

La pacienții cu insuficiență renală în fază terminală tratați prin dializă, media fracției libere a ibuprofenului a fost de aproximativ 3% în comparație cu 1% la voluntarii sănătoși. Insuficiența severă a funcției renale poate avea ca rezultat acumularea de metaboliți ai ibuprofenului. Nu se cunoaște semnificația acestui efect. Metaboliții se pot elimina numai prin hemodializă (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

Insuficiență hepatică

Asocierea bolilor hepatice alcoolice cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată nu a avut ca rezultat modificarea semnificativă a parametrilor farmacocinetici.

La pacienții cirofici și cu insuficiență hepatică moderată (scorul Child Pugh 6-10) tratați cu ibuprofen racemic s-a observat o prelungire medie de 2 ori a timpului de înjumătățire plasmatică iar raportul ASC enantiomeric (S/R) a fost semnificativ mai scăzut în comparație cu voluntarii sănătoși, fapt ce sugerează o afectare a inversiei metabolice a (R)-ibuprofenului la enantiomerul activ (S) (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4)

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu există date nonclinice relevante pentru evaluarea profilului de siguranță, cu excepția celor care au fost deja luate în considerare în acest rezumat al caracteristicilor produsului.

6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Metil-parahidroxibenzoat (E 218)
Propil-parahidroxibenzoat (E 216)
Benzoat de sodiu (E 211)
Zahăr
Acid citric monohidrat
Glicerol
Sorbitol lichid (E 420)
Polisorbat 80
Aromă de portocale
Colorant - galben amurg (E 110)
Agar
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

Flaconul deschis trebuie utilizat în decurs de 12 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane a 100 ml sau 200 ml, din PET, de culoare brună, cu capac din aluminiu sau din polipropilenă. Este inclusă o seringă dozatoare de polipropilenă de 5 ml sau o linguriță din polistiren pentru doză dublă de 2,5 ml/5 ml.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irlanda

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7459/2015/01-02-03-04-05-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2015

10. DATA REVIZURII TEXTULUI

Martie 2022

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