

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

Ibufen 200 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține ibuprofen 200 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 42,3 mg; galben amurg FCF pe lac de aluminiu (E 110) 0,1728 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate, de culoare roz trandafirie, rotunde, biconvexe, cu aspect uniform, cu margini intacte.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Ibufen este indicat pentru:

- tratamentul afecțiunilor reumatismale acute sau cronice: reumatism articular inflamator sau degenerativ și al afecțiunilor reumatismale extraarticulare;
- tratamentul simptomatic al afecțiunilor dureroase: cefalee, migrenă (tratament și profilaxie), dureri dentare, dismenoree, dureri osteo-articulare și musculare (inclusiv tendinite, bursite, luxații, entorse);
- tratamentul simptomatic al febrei și al durerilor musculare asociate răcelii comune.

4.2 Doze și mod de administrare

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

Ibufen este indicat pentru adulți și copii cu greutatea peste 20 kg (cu vârsta de aproximativ 6 ani).

Adulți, adolescenți și copii cu greutatea mai mare sau egală cu 40 kg:

Doza inițială este de 200 mg sau 400 mg ibuprofen. Dacă este necesar, pot fi utilizate doze suplimentare de 1 sau 2 comprimate filmate (200 - 400 mg ibuprofen). Intervalul dintre administrarea dozelor trebuie stabilit în funcție de simptomele observate și de doza zilnică recomandată maximă. Acest interval nu trebuie să fie mai mic de 6 ore pentru doza de 400 mg și de 4 ore pentru doza de 200 mg. Este recomandat să nu se depășească o doză totală de 1200 mg ibuprofen, într-un interval de 24 de ore.

Greutate corporală	Doză unică	Doză zilnică maximă
≥ 40 kg	1 sau 2 comprimate filmate (echivalentul a 200 mg sau 400 mg ibuprofen)	6 comprimate filmate (echivalentul a 1200 mg ibuprofen)

Copii cu greutatea mai mică sau egală cu 39 kg :

Ibufen trebuie utilizat doar la copiii care au o greutate corporală de cel puțin 20 kg. Doza zilnică totală maximă de ibuprofen este de 20-30 mg / kg/zi, divizată în 3 - 4 doze, cu intervale între administrarea dozelor de 6 până la 8 ore. Doza zilnică maximă recomandată nu trebuie depășită. Este recomandat să nu se depășească o doză totală de 30 mg ibuprofen/kg, într-un interval de 24 de ore. În cazul utilizării Ibufen la copii, se aplică următoarele recomandări de dozaj:

Greutate corporală	Doză unică	Doză zilnică maximă
Copii cu greutatea de 20 kg -29 kg	1 comprimat filmat (echivalentul a 200 mg ibuprofen)	3 comprimate filmate (echivalentul a 600 mg ibuprofen)
Copii cu greutatea de 30 kg - 39 kg	1 comprimat filmat (echivalentul a 200 mg ibuprofen)	4 comprimate filmate (echivalentul a 800 mg ibuprofen)

Dacă este necesar ca acest medicament să fie administrat mai mult de 3 zile pentru febră sau mai mult de 4 zile pentru calmarea durerilor sau dacă simptomele se agravează, pacientul trebuie avertizat să se adreseze unui medic.

Se recomandă ca pacienții cu hipersensibilitate gastrică să utilizeze Ibufen împreună cu alimente.

Dacă este administrat la scurt timp după masă, debutul acțiunii Ibufen poate întârzia. Dacă se întâmplă acest lucru, nu se va administra o doză de Ibufen mai mare decât cea recomandată la pct. 4.2 (Doze și mod de administrare) sau până când nu a trecut intervalul corect pentru administrarea unei doze noi.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Pentru utilizarea la copii, vezi și pct. 4.3.

Vârstnici:

AINS trebuie administrate cu deosebită atenție la pacienții vârstnici care sunt mult mai predispuși la evenimente adverse și prezintă risc crescut de hemoragii gastro-intestinale potențial letale, ulceratii sau perforatii (vezi pct. 4.4). Dacă tratamentul este considerat necesar, trebuie utilizată cea mai mică doză pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor.

La pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă congestivă ușoară până la moderată sunt necesare monitorizare și recomandări adecvate, deoarece raportările au arătat că tratamentul cu AINS se asociază cu retenție lichidiană, hipertensiune arterială și edem.

Tratamentul trebuie reevaluat la intervale regulate și întrerupt dacă nu se observă un beneficiu sau dacă apar manifestări de intoleranță.

Insuficiență renală:

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

Insuficiență hepatică:

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

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la ibuprofen sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.;
- Antecedente de reacții de hipersensibilitate (de exemplu, astm bronșic, rinită, urticarie sau edem angioneurotic) la acid acetilsalicilic sau alte AINS;
- Antecedente de hemoragii sau perforații gastro-intestinale legate de terapia anterioară cu AINS;
- Ulcer gastro-duodenal activ/hemoragie activă sau antecedente de ulcer gastro-duodenal recurent/hemoragie recurentă (două sau mai multe episoade distincte de ulceratii sau hemoragii dovedite);

- Insuficiență hepatică sau renală severă;
- Insuficiență cardiacă severă sau coronaropatii;
- Ultimul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6);
- Deshidratare semnificativă (determinată de vărsături, diaree sau consum insuficient de lichide);
- Hemoragie cerebrovasculară sau altă hemoragie activă;
- Tulburări ale hematopoiezei de origine neprecizată;
- Copii cu vârsta sub 6 ani din cauza formei farmaceutice neadecvate vârstei.

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin administrarea celei mai mici doze eficiente pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.2 și riscurile gastro- intestinale și cardiovasculare prezentate mai jos). Pacienți tratați cu AINS pe termen lung trebuie investigați medical regulat în vederea monitorizării evenimentelor adverse.

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

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

Se va acorda o atenție deosebită în următoarele cazuri:

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

Utilizarea de Ibufen concomitent cu AINS, inclusiv cu inhibitori selectivi de 2-ciclooxigenază, trebuie evitată.

Hemoragie, ulcerație și perforație gastro-intestinală

Hemoragia, ulcerația sau perforația gastro-intestinală, care poate fi letală, a fost raportată pentru toate AINS și în orice moment al tratamentului, cu sau fără simptome de alarmare sau antecedente de evenimente gastro-intestinale grave.

Riscul de hemoragie, ulcerație sau perforație gastro-intestinală este mai mare odată cu creșterea dozelor de AINS, 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 inițiat cu cea mai mică doză disponibilă.

La acești pacienți și, de asemenea, la pacienții care necesită administrarea concomitentă de doze mici de acid acetilsalicilic sau alte medicamente care pot crește riscul de afecțiuni gastro-intestinale, trebuie luată în considerare terapia asociată cu protectoare gastrice (de exemplu, misoprostol sau inhibitori de pompă de protoni).

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

Se recomandă precauție la pacienții cărora li se administrează tratament concomitent cu medicamente care pot crește riscul de ulcerație sau hemoragie, cum sunt corticosteroizii orali, anticoagulantele de tipul warfarinei sau heparinei, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei sau medicamentele antiagregante antiplachetare, cum este acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).

Când apare hemoragia sau ulcerația gastro-intestinală la pacienții aflați în tratament cu Ibufen, tratamentul trebuie întrerupt.

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

Vârstnici

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

Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare

La pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă congestivă ușoară până la moderată sunt necesare monitorizare și recomandări adecvate, deoarece raportările au arătat că tratamentul cu AINS se asociază cu retenție lichidiană, hipertensiune arterială și edem.

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea ibuprofenului, în special în doze mari (2400 mg zilnic) și în tratament de lungă durată, se poate asocia cu un risc ușor crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu: infarct miocardic sau accident vascular cerebral). În general, studiile epidemiologice nu sugerează că dozele mici de ibuprofen (de exemplu ≤ 1200 mg pe zi) sunt asociate cu un risc crescut de infarct miocardic.

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

Reacții cutanate

Reacții cutanate grave, unele dintre ele letale, incluzând dermatita exfoliativă, sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică, au fost raportate, foarte rar, în asociere cu utilizarea de AINS (vezi pct. 4.8). Se pare că pacienții prezintă un risc mai mare de apariție a acestor reacții, în faza inițială a terapiei, debutul reacției apărând în majoritatea cazurilor în decursul primei luni de tratament.

Tratamentul cu Ibufen trebuie întrerupt la prima apariție a unei erupții cutanate tranzitorii, a unor leziuni mucoase sau a oricărui semn de hipersensibilitate.

Efect renal

Ibuprofen poate determina retenție de sodiu, potasiu și lichid la pacienții care nu au suferit anterior de tulburări renale datorate efectului acestui medicament asupra perfuziei renale. La pacienții predispuși, acesta poate determina edeme sau poate conduce chiar la insuficiență cardiacă sau hipertensiune arterială.

Similar altor AINS, administrarea de lungă durată a ibuprofenului la animale a determinat necroză papilară renală și alte modificări renale patologice. La om, au fost raportate cazuri de nefrită interstițială acută cu hematurie, proteinurie și, episodic, sindrom nefrotic. De asemenea, s-au observat cazuri de toxicitate renală la pacienții la care prostaglandinele joacă un rol compensator în menținerea perfuziei renale. La acești pacienți, administrarea de AINS poate determina o reducere dependentă de doză a formării prostaglandinelor și, secundar, a fluxului sanguin renal care poate precipita decompensarea renală manifestă. Pacienții cu riscul cel mai mare pentru această reacție sunt cei cu disfuncție renală, insuficiență cardiacă, disfuncție hepatică, cei care iau diuretice și inhibitori ai ECA și vârstnicii. Întreruperea tratamentului cu AINS este, în general, urmată de revenirea la starea anterioară tratamentului.

Alte precauții

Foarte rar sunt observate reacții de hipersensibilitate acută severe (de exemplu, șoc anafilactic). La primele semne de reacții de hipersensibilitate după utilizarea/administrarea Ibufen tratamentul trebuie întrerupt. Personalul specializat trebuie să inițieze măsurile medicale necesare, în funcție de simptomele apărute.

Bronhospasmul, urticaria sau edemul angioneurotic se pot accentua la pacienții cu sau care au avut în antecedente astm bronșic, rinită cronică, sinuzită, polipi nazali, vegetații adenoidale sau afecțiuni alergice.

Ibuprofen poate masca semnele sau simptomele unei infecții (febră, durere și edem).

În tratamentul de lungă durată, la utilizarea de doze mari de analgezice, poate să apară cefaleea care nu trebuie tratată prin creșterea dozelor din acest medicament. În general, administrarea de rutină a analgezicelor, în special a asocierilor de mai multe substanțe analgezice diferite, poate determina leziuni renale permanente și risc de insuficiență renală (nefropatie determinată de analgezice).

Pe durata tratamentului cu ibuprofen, anumite cazuri cu simptome de meningită aseptică, cum sunt redoare de ceafă, cefalee, greață, vărsături, febră sau dezorientare, au fost observate la pacienții cu tulburări autoimune existente (cum sunt lupusul eritematos sistemic, boala mixtă a țesutului conjunctiv).

În cazul tratamentului de lungă durată cu ibuprofen, este necesară monitorizarea periodică a funcției hepatice și a celei renale, precum și a hemogramei, în special la pacienții cu risc mare.

Consumul de alcool etilic trebuie evitat întrucât acesta poate accentua reacțiile adverse ale AINS, în special dacă acestea afectează tractul gastro-intestinal sau sistemul nervos central.

Deoarece ibuprofenul, ca și alte antiinflamatoare nesteroidiene, poate determina prelungirea timpului de sângerare, el trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu deficite intrinseci de coagulare și la pacienții aflați sub terapie cu anticoagulante.

Pacienții care prezintă tulburări de vedere la administrarea de ibuprofen trebuie să întrerupă tratamentul și să efectueze un examen oftalmologic.

Deoarece Ibufen conține lactoză, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Deoarece Ibufen conține galben amurg FCF pe lac de aluminiu (E 110), poate provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Utilizarea concomitentă de ibuprofen cu următoarele substanțe trebuie evitată:

Acid acetilsalicilic, doză mică: date experimentale sugerează faptul că la administrare concomitentă, ibuprofen poate inhiba efectul dozei mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare. Cu toate acestea, datorită limitelor acestor date și a incertitudinii privind extrapolarea datelor *ex vivo* la situația clinică, nu se poate trage o concluzie solidă privind utilizarea regulată a ibuprofenului și se consideră că este puțin probabil ca utilizarea ocazională a ibuprofenului să aibă efecte relevante clinic (vezi pct. 5.1).

Alte AINS: datorită efectelor sinergice, utilizarea concomitentă a mai multor AINS poate crește riscul apariției ulcerelor gastro-intestinale și hemoragiei. Prin urmare, administrarea concomitentă de ibuprofen cu alte AINS trebuie evitată (vezi pct. 4.4).

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

Metotrexat: AINS inhibă secreția tubulară renală a metotrexatului și anumite interacțiuni metabolice pot apărea, având ca rezultat scăderea clearance-ului metotrexatului. Administrarea de Ibufen în decurs de 24 ore înainte sau după administrarea de metotrexat poate conduce la o concentrație mărită de metotrexat și la creșterea efectelor toxice ale acestuia. Prin urmare, administrarea concomitentă de AINS cu doze mari de metotrexat trebuie evitată. De asemenea, riscul potențial de interacțiune la un tratament cu doze mici de metotrexat trebuie evaluat, în special la pacienții cu funcție renală afectată.

În tratamentul asociat, trebuie monitorizată funcția renală.

Ibuprofen (ca alte AINS) trebuie luat numai cu prudență în asociere cu următoarele substanțe:

Moclobemidă: crește efectul ibuprofenului.

Fenitoină, litiu: administrarea concomitentă de ibuprofen cu fenitoină sau litiu poate crește concentrația plasmatică a acestor medicamente. Este necesară verificarea concentrațiilor plasmatice ale litiului și se recomandă controlul concentrațiilor plasmatice ale fenitoinii.

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

Diuretice și antihipertensive: diureticele și inhibitorii ECA pot crește nefrotoxicitatea AINS. AINS pot reduce efectul diureticelor și al antihipertensivelor, inclusiv al inhibitorilor ECA și al beta blocantelor.

La pacienții cu funcție renală redusă (de exemplu, pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcție renală redusă), administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui antagonist de angiotensină II cu un inhibitor de ciclooxigenază poate conduce la deteriorarea suplimentară a funcției rinichilor până la insuficiență renală acută. În mod normal, aceasta este reversibilă. Prin urmare, o astfel de asociere trebuie utilizată numai cu prudență, în special la pacienții vârstnici. Pacienții vor fi instruiți să consume o cantitate suficientă de lichide și în perioada imediat următoare inițierii terapiei asociate, trebuie luată în considerare monitorizarea periodică a parametrilor funcției renale.

Administrarea concomitentă de ibuprofen și diuretice care economisesc potasiu sau inhibitori ai ECA poate determina hiperkaliemie. Este necesară monitorizarea atentă a kaliemiei.

Captopril: studii experimentale au indicat faptul că ibuprofenul contracarează efectul captoprilului de creștere a excreției de sodiu.

Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS): risc crescut de apariție a hemoragiei gastrointestinale (vezi pct. 4.4).

Ciclosporină: riscul de lezare a rinichiului de către ciclosporină crește la administrarea concomitentă a anumitor AINS. Acest efect nu poate fi exclus nici pentru asocierea ciclosporinei cu ibuprofen.

Colestiramină: tratamentul concomitent cu colestiramină și ibuprofen conduce la absorbția prelungită și redusă a ibuprofenului (25%). Medicamentele trebuie administrate la interval de cel puțin o oră unul de celălalt.

Tacrolimus: risc crescut de nefrotoxicitate.

Zidovudină: există dovezi ale unui risc crescut de apariție a hemartrozelor și hematoamelor la pacienții cu hemofilie HIV pozitivi care urmează tratament concomitent cu zidovudină și ibuprofen. Pe durata administrării concomitente de zidovudină și AINS, poate crește riscul de hemotoxicitate. Se recomandă efectuarea hemogramei după 1-2 săptămâni de la inițierea utilizării concomitente.

Ritonavir: poate crește concentrațiile plasmaticice ale AINS.

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

Probenecid sau sulfonpirazonă: poate întârzia eliminarea ibuprofenului. Activitatea uricozurică a acestor substanțe este redusă.

Antibiotice chinolone: pacienții care iau AINS și chinolone pot prezenta risc crescut de a dezvolta convulsii.

Sulfoniluree: AINS pot crește efectul hipoglicemiant al sulfonilureelor. În cazul unui tratament concomitent, se recomandă monitorizarea glicemiei.

Corticosteroidi: risc crescut de apariție a ulcerației sau hemoragiei gastro-intestinale (vezi pct. 4.4).

Antiagregante plachetare (de exemplu, clopidogrel și ticlopidină): creștere a riscului de apariție a hemoragiei gastro-intestinale (vezi pct. 4.4).

Alcool etilic, bifosfonați și pentoxifilină: potențază reacțiile adverse gastro-intestinale și riscul de apariție a hemoragiei și ulcerației.

Baclofen: creștere a toxicității baclofenului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

Inhibarea sintezei de prostaglandine poate avea o influență negativă asupra sarcinii și/sau a dezvoltării embrionare/fetale. Datele din studii epidemiologice sugerează o creștere a riscului de avort spontan, de malformații cardiace și de gastroschizis după utilizarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandină la începutul sarcinii. Riscul absolut de malformații cardiovasculare a crescut de la mai puțin de 1% la aproximativ 1,5%. Se presupune că riscul crește în raport cu doza și cu durata tratamentului. La animale, administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandină a avut drept rezultat creșterea numărului de sarcini pierdute pre- și postimplant și a letalității embrio-fetale. În plus, la animalele cărora li s-a administrat un inhibitor al sintezei de prostaglandină în timpul organogenezei a fost raportată creșterea incidenței diverselor malformații, inclusiv cardiovasculare. Pe durata primului și al celui de al doilea trimestru de sarcină, Ibufen nu trebuie administrat decât dacă este absolut necesar.

Dacă Ibufen este utilizat de o femeie care încearcă să rămână gravidă sau în timpul primului și al celui de al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie să fie cât mai mică și durata tratamentului să fie cât mai scurtă posibil.

În al treilea trimestru de sarcină, toți inhibitorii sintezei de prostaglandină pot expune

•fătul la:

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

•mama și nou-născutul, la sfârșitul sarcinii, la:

- o posibilă prelungire a timpului de sângerare, un efect antiagregant care poate să apară chiar și la doze foarte mici.

- inhibarea contracțiilor uterine, cu întârzierea sau prelungirea travaliului.

În consecință, Ibufen este contraindicat în timpul ultimului trimestru de sarcină.

Alăptare

Ibuprofen este excretat în laptele matern. Dacă se recomandă un tratament de lungă durată, trebuie luată în considerare întreruperea definitivă a alăptării la sân.

Fertilitate

Utilizarea ibuprofenului poate afecta fertilitatea și nu este recomandat femeilor care încearcă să rămână gravide. La femeile care au dificultăți în a rămâne gravide sau care sunt investigate pentru infertilitate, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu ibuprofen.

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

În general, ibuprofenul nu are reacții adverse asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, întrucât la doze mari, în cazuri individuale, se pot manifesta reacții adverse, cum sunt amețală, oboseală, somnolență, vertij (raportate ca frecvente) și tulburări de vedere (raportate ca mai puțin frecvente), capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje ar putea fi afectată. Acest efect este potențat în cazul consumului concomitent de alcool etilic.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente evenimente adverse observate sunt de natură gastro-intestinală. Pot apărea ulcere gastro-duodenale, perforație sau hemoragie gastro-intestinală, uneori letală, în special la vârstnici (vezi pct. 4.4). Greață, vărsături, diaree, flatulență, constipație, dispepsie, durere abdominală, melenă, hematemeză, stomatită ulcerativă, exacerbarea colitei și boala Crohn (vezi pct. 4.4) au fost raportate după administrare. Gastrita a fost observată mai puțin frecvent.

Majoritatea reacțiilor adverse sunt dependente de doză. În special, riscul de apariție a hemoragiilor gastro-intestinale depinde de doză și de durata tratamentului. Pentru alți factori de risc cunoscuți, vezi pct. 4.4.

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea ibuprofenului, în special în doze mari (2400 mg pe zi) și în tratament de lungă durată, se poate asocia cu un risc ușor crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.4).

Edem, hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă au fost raportate în asociere cu tratamentul cu AINS.

Reacțiile adverse sunt mai puțin frecvente când doza zilnică maximă este de 1200 mg.

Evaluarea reacțiilor adverse se bazează pe următoarele frecvențe de apariție:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Infecții și infestări

Foarte rare: A fost descrisă exacerbarea inflamațiilor provocate de infecții (de exemplu, dezvoltare a fasceitei necrozante), care coincide cu utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene. Este posibil ca aceasta să fie asociată cu mecanismul de acțiune al medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene.

Prin urmare, dacă în timpul utilizării ibuprofen apar semne ale unei infecții sau infecția se agravează, se recomandă ca pacientul să se adreseze imediat medicului. Consultul medical este necesar pentru a se investiga dacă există indicație de terapie antiinfecțioasă/antibiotică.

În cursul tratamentului cu ibuprofen au fost observate simptome ale meningitei aseptice, cu redoare a cefei, cefalee, greață, vărsături, febră sau tulburări de conștiință. Pacienții cu boli autoimune (LES, boala mixtă a țesutului conjunctiv) par a fi predispuși.

Tulburări hematologice și limfatice

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

Tulburări ale sistemului imunitar

Mai puțin frecvente: reacții de hipersensibilitate, cum sunt urticarie, prurit, purpură și exantem, precum și crize de astm bronșic (uneori cu hipotensiune arterială).

Rare: lupus eritematos.

Foarte rare: reacții de hipersensibilitate severă. Simptomele pot include: edem facial, edem al limbii, edem laringian cu constricție a căilor aeriene, dispnee, tahicardie, scădere a tensiunii arteriale până la șoc cu potențial letal.

Tulburări psihice

Rare: depresie, confuzie, halucinații.

Tulburări ale sistemului nervos

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

Foarte rare: meningită aseptică.

Tulburări oculare

Mai puțin frecvente: tulburări vizuale.

Rare: ambliopie toxică.

Tulburări acustice și vestibulare

Foarte rare: tinitus.

Tulburări cardiace

Foarte rare: palpitații, insuficiență cardiacă, infarct miocardic, edem pulmonar acut.

Tulburări vasculare

Foarte rare: hipertensiune arterială, edeme.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: rinită, bronhospasm.

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: tulburări gastro-intestinale, cum sunt pirozis, dispepsie, durere abdominală și greață, vărsături, flatulență, diaree, constipație.

Frecvente: ulcere gastro-intestinale, uneori complicate cu hemoragie și perforație (vezi pct. 4.4), pierdere ocultă de sânge care poate duce la anemie, melenă, hematemeză, stomatită ulcerativă, colită, exacerbare a afecțiunii intestinale inflamatorii, complicații ale diverticulitei colonice (perforație, fistulă).

Mai puțin frecvente: gastrită.

Foarte rare: esofagită, pancreatită, strictură intestinală.

Tulburări hepatobiliare

Foarte rare: disfuncție hepatică, leziuni hepatice, în special la utilizarea de lungă durată, insuficiență hepatică, hepatită acută, icter.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: fotosensibilitate.

Foarte rare: forme severe de reacții cutanate (eritem polimorf, dermatită exfoliativă, reacții buloase, incluzând sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică, alopecie, fascită necrozantă).

Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente: dezvoltare de edeme, în special la pacienții cu hipertensiune arterială sau insuficiență renală, sindrom nefrotic, nefrită interstițială care poate fi asociată cu insuficiență renală.

Foarte rare: necroză papilară renală la utilizarea de lungă durată (vezi pct. 4.4).

Investigații diagnostice

Rare: creștere a uremiei, a valorilor serice ale transaminazelor și a fosfatazei alcaline, scădere a valorilor hemoglobinei și ale hematocritului, inhibare a agregării plachetare, timp de sângerare prelungit, scădere a calcemiei, creștere a uricemiei.

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 <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Simptome

Majoritatea pacienților care au ingerat o cantitate importantă de AINS vor manifesta cel mult greață, vărsături, durere epigastrică sau mai rar, diaree. De asemenea, pot să apară tinitus, cefalee, amețeală, vertij și hemoragie gastro-intestinală. În cazuri de intoxicație gravă, toxicitatea se manifestă la nivelul sistemului nervos central prin somnolență și episodic, prin excitație și dezorientare sau comă.

Uneori, pacienții pot manifesta convulsii. De asemenea, copiii pot dezvolta convulsii mioclonice. În intoxicația gravă poate apărea acidoză metabolică și timpul de protombină/INR poate fi prelungit, posibil datorită activității factorilor de coagulare. Pot apărea: insuficiență renală acută, leziuni hepatice, hipotensiune arterială, depresie respiratorie și cianoză. La pacienții cu astm bronșic, există posibilitatea exacerbării astmului bronșic.

Tratament

Tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale și include menținerea căilor respiratorii libere și monitorizarea semnelor cardiace și vitale până la stabilizarea acestora. Lavajul gastric sau administrarea orală de cărbune activat sunt indicate dacă pacientul se prezintă în decurs de o oră de la ingestia a mai mult de 400 mg per kg corp. Dacă Ibufen a fost deja absorbit, trebuie administrate substanțe alcaline pentru a se favoriza excreția de acid ibuprofenic în urină. Dacă convulsiile sunt frecvente sau prelungite, trebuie administrat intravenos diazepam sau lorazepam. Pentru astm bronșic, trebuie administrate bronhodilatatoare. Nu există antidot specific.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiinflamatoare și antireumatice nesteroidiene, derivați de acid propionic.
Cod ATC: M01AE01.

Ibuprofen este un AINS cu acțiune antiinflamatoare, analgezică și antipiretică. Modelele convenționale de durere și inflamație din experimentele la animale arată că ibuprofenul inhibă eficace sinteza de prostaglandine. La om, ibuprofenul reduce durerea, posibil determinată de inflamație sau conexă acesteia, edemul și febra. Ibuprofenul exercită un efect inhibitor asupra sintezei de prostaglandine prin inhibarea activității ciclooxygenazei. În plus, ibuprofenul are efect inhibitor asupra agregării plachetare indusă de ADP (adenozin difosfat) sau colagen.

Date experimentale sugerează că ibuprofen, la administrare concomitentă cu acid acetilsalicilic, poate inhiba efectul unei doze mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare. Într-un studiu, în care s-a administrat o doză unică de 400 mg ibuprofen cu 8 ore înainte sau 30 de minute după o doză de acid acetilsalicilic cu eliberare imediată (81 mg), apare o scădere a efectului acidului acetilsalicilic asupra formării de tromboxan sau asupra agregării plachetare. Cu toate acestea, datorită limitelor acestor date și a incertitudinii legată de extrapolarea datelor *ex vivo* la situația clinică, nu se poate trage o concluzie solidă privind utilizarea regulată de ibuprofen și se consideră că este puțin probabil ca utilizarea ocazională de ibuprofen să aibă efecte relevante clinic.

Ibuprofenul inhibă sinteza de prostaglandine din uter, reducând astfel presiunea intrauterină de repaus și activă, contracțiile uterine periodice și cantitatea de prostaglandine eliberate în circulație. Se presupune că aceste modificări explică atenuarea durerilor menstruale. Ibuprofen inhibă sinteza renală de prostaglandine care poate conduce la insuficiență renală, retenție de lichide și insuficiență cardiacă la pacienții cu risc (vezi pct. 4.3).

Prostaglandinele au legătură cu ovulația și, prin urmare, utilizarea medicamentelor inhibitoare ale sintezei de prostaglandine pot afecta fertilitatea la femei (vezi pct. 4.4, 4.6 și 5.3).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție:

Ibuprofen se absoarbe rapid din tractul gastro-intestinal, valoarea concentrațiilor plasmatice maxime fiind atinsă la 1-2 ore de la administrare.

Distribuție

Ibuprofen este rapid distribuit în întregul organism. Se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 99%. În lichidul sinovial ibuprofenul se regăsește în concentrații stabile între 2-8 ore de la administrarea orală. Ibuprofenul este detectat în plasmă la mai mult de 8 ore după administrare.

Metabolism

Ibuprofen este metabolizat la nivel hepatic (hidroxilare, carboxilare). Metabolizându-se rapid, nu se acumulează în organism și nu determină procese de inducție enzimatică.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 2 ore. Eliminarea se face în principal pe cale renală: sub formă de metaboliți inactivi, aproximativ 90% din doza administrată, iar restul sub formă neschimbată. Ibuprofen se excretă în laptele matern.

5.3 Date preclinice de siguranță

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

Testele *in vitro* și *in vivo* nu au demonstrat efecte semnificative clinic privind mutagenitatea pentru ibuprofen. Mai mult, nu s-au observat efecte carcinogene la șoarece și șobolani. Ibuprofen inhibă ovulația la iepuri și afectează nidarea la diferite specii de animale (iepure, șobolan și șoarece). Studii experimentale au demonstrat că ibuprofen traversează placenta, în cazul administrării unor doze materne toxice, și s-a observat o incidență crescută a malformațiilor (de exemplu, defecte ale septului ventricular).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Celuloză microcristalină

Lactoză monohidrat

Amidon de porumb

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Film:

Alcool polivinilic parțial hidrolizat

Macrogol 3000

Dioxid de titan (E171)

Talc

Eritrozină pe lac de aluminiu (E 127)

Galben amurg FCF pe lac de aluminiu (E 110)

Indigo Carmin pe lac de aluminiu (E 132)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 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 cu 1 blister din PVC/Al a 10 comprimate filmate

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

Cutie cu 3 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

Antibiotice SA

Str. Valea Lupului nr.1, 707410 Iași, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8318/2015/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare, Martie 2004

Reînnoire – Noiembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2015

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