

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

Ibuprofen Kabi 400 mg soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml soluție conține ibuprofen 4 mg.

Fiecare flacon de 100 ml conține ibuprofen 400 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare ml soluție conține sodiu 3,71 mg.

Fiecare flacon de 100 ml conține sodiu 371 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă.

Soluție perfuzabilă limpede și incoloră.

pH: 7,2 – 8,0

Osmolalitate: 270 – 330 mOsm/kg

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Ibuprofen Kabi este indicat la adulți:

- pentru tratamentul simptomatic pe termen scurt al durerii acute moderate și
 - pentru tratamentul simptomatic pe termen scurt al febrei
- când administrarea pe cale intravenoasă este justificată clinic și administrarea pe alte căi nu este posibilă.

4.2 Doze și mod de administrareDoze

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin utilizarea celei mai mici doze eficace, pe cea mai scurtă durată de timp necesară pentru a controla simptomele (vezi pct. 4.4).

Pacienții trebuie trecuți la tratamentul cu administrare orală cât mai curând posibil.

Acest medicament este indicat numai pentru tratamentul pe termen scurt, în fază acută, și nu trebuie utilizat pentru mai mult de 3 zile.

Trebuie menținută o hidratare adecvată a pacientului, pentru a minimiza riscul de apariție a posibilelor reacții adverse la nivel renal.

Adulți

Doza recomandată de ibuprofen este de 400 mg, cu administrarea la interval de 6 până la 8 ore, după cum este necesar. Doza zilnică maximă recomandată este de 1200 mg și nu trebuie depășită.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Trebuie luate măsuri de precauție în cazul tratamentului la pacienții vârstnici care sunt, în general, mai predispuși la reacții adverse (vezi pct. 4.4 și 4.8) și care prezintă probabilitate crescută de disfuncție renală, hepatică sau cardiovasculară precum și de utilizare a medicațiilor concomitente. Tratamentul trebuie reevaluat la intervale regulate și întrerupt dacă nu se observă niciun beneficiu sau dacă apare intoleranță.

Insuficiența renală

Trebuie luate măsuri de precauție atunci când AINS sunt utilizate la pacienți cu insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, doza inițială trebuie redusă și funcția renală trebuie monitorizată. Acest medicament este contraindicat la pacienți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3).

Insuficiența hepatică

Trebuie luate măsuri de precauție atunci când AINS sunt utilizate la acest grup de pacienți, cu toate că nu au fost observate diferențe în ceea ce privește profilul farmacocinetic. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, tratamentul trebuie început cu doze reduse și pacienții trebuie să fie monitorizați atent. Acest medicament este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Ibuprofen Kabi la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Prin urmare, Ibuprofen Kabi nu trebuie utilizat la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă.

Soluția trebuie administrată ca perfuzie intravenoasă cu durata peste 30 de minute.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Istoric de bronhospasm, astm bronșic, rinită, angioedem sau urticarie asociate cu administrarea de acid acetilsalicilic (AAS) sau alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).
- Afecțiuni care implică tendință crescută la sângerare sau sângerare activă, cum ar fi trombocitopenia.
- Ulcer gastro-duodenal activ sau istoric de ulcer gastro-duodenal recurent/hemoragie gastro-intestinală (două sau mai multe episoade diferite de ulcer sau hemoragie diagnosticate).
- Istoric de sângerare sau perforație gastro-intestinală, asociată tratamentului anterior cu AINS.
- Sângerare cerebrovasculară sau altă sângerare activă.
- Insuficiență hepatică sau renală severă.
- Insuficiență cardiacă severă (clasa IV clasificarea NYHA).
- Deshidratare severă (cauzată de vărsături, diaree sau aport insuficient de lichide).
- Sarcina de ultim trimestru (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin utilizarea celei mai mici doze eficace, pentru cea mai scurtă durată de timp necesară pentru a controla simptomele (vezi pct. 4.8).

Trebuie evitată utilizarea ibuprofenului concomitent cu AINS, care includ inhibitori selectivi de ciclooxygenază-2 (coxibi).

Pacienții vârstnici prezintă o frecvență crescută de apariție a reacțiilor adverse la AINS, în special sângerare și perforație gastro-intestinală, care pot fi letale (vezi pct. 4.8).

Riscuri gastro-intestinale

S-au raportat sângerare, ulcerații și perforații gastro-intestinale (GI), care pot fi letale, pentru toate AINS în orice moment în timpul tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare anterioare sau istoric de evenimente GI grave.

Riscul de sângerare, ulceratie sau perforatie GI este mai mare la doze crescute de AINS, în cazul pacienților cu istoric de ulcer, mai ales complicat cu hemoragie sau perforatie (vezi pct. 4.3) și la pacienții vârstnici. Acești pacienți trebuie să înceapă tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă.

Pentru acești pacienți, precum și pentru pacienții care necesită terapie concomitentă cu acid acetilsalicilic în doze mici sau alte medicamente care pot crește riscul gastro-intestinal (vezi pct. 4.5), trebuie luat în considerare tratamentul combinat cu medicamente pentru protecția gastrică (de exemplu, misoprostol sau inhibitori ai pompei de protoni) (vezi mai jos și pct. 4.5).

Pacienții cu istoric de toxicitate GI, mai ales vârstnicii, trebuie să raporteze orice simptome abdominale neobișnuite (în special sângerare gastro-intestinală), mai ales în etapele inițiale ale tratamentului.

Se recomandă precauție la pacienții tratați concomitent cu medicamente care ar putea mări riscul de ulceratie sau sângerare, precum corticosteroizi cu administrare orală, anticoagulante precum warfarina, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei sau antiagregante plachetare precum acidul acetilsalicilic (AAS) (vezi pct. 4.5).

Dacă la pacienții tratați cu ibuprofen apar sângerări sau ulcerații GI, tratamentul trebuie oprit imediat (vezi pct. 4.3).

AINS trebuie administrate cu precauție la pacienții cu istoric de boli gastro-intestinale (colită ulcerativă, boala Crohn) deoarece aceste afecțiuni pot fi agravate (vezi pct. 4.8).

Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare

Studiile clinice sugerează faptul că administrarea ibuprofenului, în special în doze mari (2400 mg/zi) 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 faptul că administrarea de doze mici de ibuprofen (de exemplu, ≤ 1200 mg/zi) este asociată cu un risc crescut de evenimente trombotice arteriale.

Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată terapeutic, insuficiență cardiacă congestivă (clasa II-III clasificarea NYHA), boală cardiacă ischemică cunoscută, boală arterială periferică și/sau boală cerebrovasculară trebuie tratați cu ibuprofen numai după o atentă evaluare a situației și dozele mari (2400 mg/zi) trebuie evitate.

O evaluare atentă trebuie de asemenea efectuată înainte de inițierea tratamentului de lungă durată la pacienții cu factori de risc pentru evenimente cardiovasculare (de exemplu, hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat și fumat), în special dacă sunt necesare doze mari de ibuprofen (2400 mg/zi).

Au fost raportate cazuri de sindrom Kounis la pacienții tratați cu ibuprofen. Sindromul Kounis a fost definit ca simptome cardiovasculare secundare unei reacții alergice sau de hipersensibilitate asociată cu constricția arterelor coronare, și care este posibil să conducă la infarct miocardic.

Reacții adverse cutanate severe (RACS)

Reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv dermatită exfoliativă, eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET), reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) și pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale, au fost raportate în asociere cu utilizarea de ibuprofen (vezi pct. 4.8). Majoritatea acestor reacții au apărut în prima lună.

Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, tratamentul cu ibuprofen trebuie oprit imediat și se va lua în considerare un tratament alternativ (după caz).

Insuficiență hepatică sau renală

Ibuprofenul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de boală hepatică sau renală și, în mod special, în cursul tratamentului concomitent cu diuretice, întrucât inhibitorii de prostaglandine pot cauza retenție de lichid și afectare a funcției renale. La acești pacienți, ibuprofenul trebuie administrat la cea mai mică doză posibilă iar funcția renală a pacientului trebuie monitorizată cu regularitate.

În caz de deshidratare, se va asigura un aport de lichide suficient. Se recomandă o deosebită precauție în cazul pacienților deshidratați, de exemplu din cauza diareei, întrucât deshidratarea poate fi un factor declanșator pentru apariția insuficienței renale.

Utilizarea regulată a analgezicelor, în special a asocierilor de mai multe substanțe analgezice diferite, poate determina leziuni renale și risc de insuficiență renală (nefropatie determinată de analgezice). Acest risc este mai mare la pacienții vârstnici și la pacienții cu insuficiență renală, insuficiență cardiacă, disfuncție hepatică, la cei care urmează tratament concomitent cu diuretice sau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA). După întreruperea tratamentului cu AINS, pacientul revine de obicei la starea de dinaintea tratamentului.

Ibuprofenul poate cauza creșteri ușoare și tranzitorii ale unora dintre parametrii funcției hepatice, precum și creșteri semnificative ale valorilor serice ale transaminazelor. Dacă există o creștere semnificativă a acestor parametri, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.3).

Reacții anafilactoidice

Ca practică standard în cursul perfuziei intravenoase, se recomandă monitorizarea atentă a pacientului, în special la începutul perfuzării, pentru a detecta orice reacție anafilactică provocată de substanța activă sau de excipienți.

Reacțiile de hipersensibilitate acute și severe (de exemplu, șocul anafilactic) sunt observate foarte rar. La primele semne de reacție de hipersensibilitate în urma administrării de ibuprofen, tratamentul trebuie oprit și trebuie instituit un tratament simptomatic. Trebuie să se instituie măsurile clinice necesare, în funcție de simptome, de către personalul specializat.

Tulburări respiratorii

Este necesară precauție atunci când acest medicament este administrat la pacienți care au, în prezent sau în antecedente, astm bronșic, rinită cronică sau boli alergice, întrucât s-a raportat că AINS cauzează bronhospasm, urticarie sau angioedem la acești pacienți.

Efecte hematologice

Ibuprofenul poate inhiba temporar funcția plachetelor sanguine (agregarea trombocitelor), determinând creșterea timpului de sângerare și a riscului de hemoragie.

Ibuprofenul trebuie utilizat numai cu deosebită precauție la pacienții tratați cu AAS pentru inhibarea agregării plachetare (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Prin urmare, pacienții cu tulburări de coagulare sau supuși intervențiilor chirurgicale trebuie monitorizați. Este necesară prudență deosebită pentru utilizare la pacienți imediat după intervenția chirurgicală majoră.

În administrarea prelungită de ibuprofen este necesară verificarea regulată a parametrilor funcției hepatice, funcției renale și a hemoleucogramei cu formulă.

Utilizarea ibuprofenului trebuie să se facă numai după evaluarea strictă a raportului beneficiu/risc la pacienții cu tulburare congenitală a metabolismului porfirinei (de exemplu, porfirie acută intermitentă).

În cazul utilizării AINS, consumul concomitent de alcool poate exacerba reacțiile adverse asociate substanței active, în special cele care privesc tractul gastro-intestinal sau sistemul nervos central.

Este necesară precauție în cazul pacienților cu anumite afecțiuni, care pot fi agravate:

- La pacienții alergici la alte substanțe, deoarece la aceștia există de asemenea risc crescut de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate la utilizarea acestui medicament.
- La pacienții diagnosticați cu febra fânului, polipi nazali sau boală pulmonară obstructivă cronică, deoarece la aceștia există un risc crescut de apariție a reacțiilor alergice. Acești pacienți pot prezenta crize de astm bronșic (astm bronșic indus de analgezice), edem Quincke sau urticarie.

Meningită aseptică

Au fost raportate unele cazuri de meningită aseptică asociate cu utilizarea ibuprofenului la pacienți cu lupus eritematos sistemic (LES). Deși are o probabilitate mai mare de apariție la pacienți cu LES și boli de țesut conjunctiv asociate, meningita aseptică a fost raportată și la unii pacienți care nu aveau nicio boală cronică preexistentă. Prin urmare, acest lucru trebuie luat în considerare la administrarea acestui tratament (vezi pct. 4.8).

Mascarea simptomelor infecțiilor preexistente

Ibuprofen Kabi poate masca simptomele infecției, ceea ce poate duce la inițierea cu întârziere a tratamentului adecvat și prin urmare agravarea evoluției infecției. Acest lucru a fost observat în

pneumonia bacteriană comunitară și complicațiile bacteriene ale varicelei. Când Ibuprofen Kabi se administrează pentru febră sau ameliorarea durerii asociate unei infecții, se recomandă monitorizarea infecției. În ambulator, pacientul trebuie să solicite consult medical dacă simptomele persistă sau se agravează.

Efecte oftalmologice

În cazul utilizării ibuprofenului pe cale orală au fost raportate cazuri de vedere încețoșată sau diminuată, scotoame și modificări ale percepției culorilor. În cazul în care pacientul prezintă astfel de probleme, tratamentul cu ibuprofen trebuie întrerupt și pacientul trebuie trimis la un consult oftalmologic care să includă testarea câmpului vizual central și percepția culorilor.

Altele

Utilizarea prelungită a medicamentelor antialgice poate cauza cefalee, care nu trebuie tratată cu doze crescute de medicament.

În mod excepțional, varicela poate cauza complicații infecțioase grave la nivelul pielii și țesuturilor moi. Până în prezent, rolul contributiv al AINS în agravarea acestor infecții nu poate fi exclus. Prin urmare, se recomandă evitarea administrării ibuprofenului în caz de varicelă.

AINS pot masca simptomele unei infecții concomitente.

Interferență cu testele de laborator

- Timpul de sângerare (poate fi prelungit timp de o zi după întreruperea tratamentului)
- Glicemia (poate scădea)
- Clearance-ul creatininei (poate scădea)
- Hematocritul sau hemoglobina (pot scădea)
- Concentrațiile plasmatice ale azotului ureic, creatininei și potasiului (pot crește)
- Testele pentru evaluarea funcției hepatice: valori serice crescute ale transaminazelor

Precauții referitoare la excipienți

Acest medicament conține sodiu 371 mg per flacon, echivalent cu 18,6% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Alte AINS, care includ inhibitori ai COX-2 și salicilați

Ca urmare a efectelor sinergice, administrarea concomitentă a două sau mai multe AINS poate crește riscul de ulcer și sângerare gastro-intestinală. Prin urmare, trebuie evitată administrarea concomitentă de ibuprofen cu alte AINS (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă de ibuprofen și acid acetilsalicilic nu este, în general, recomandată din cauza potențialului de reacții adverse crescute. Datele experimentale sugerează faptul că ibuprofenul poate inhiba competitiv efectul acidului acetilsalicilic în doză mică asupra agregării plachetare, atunci când medicamentele sunt administrate concomitent. Cu toate că există incertitudini legate de extrapolarea acestor date la situația clinică, nu se poate exclude posibilitatea ca utilizarea regulată de ibuprofen pe termen lung să reducă efectul cardioprotector al acidului acetilsalicilic în doze mici.

Este puțin probabil să existe vreun efect semnificativ clinic în cazul utilizării ocazionale de ibuprofen (vezi pct. 5.1).

Litiu

Administrarea concomitentă de Ibuprofen Kabi cu medicamente cu litiu poate crește nivelul seric de litiu. Verificarea litiului seric nu este de regulă necesară în cazul utilizării corecte a Ibuprofen Kabi (nu mai mult de 3 zile).

Digoxin

Administrarea concomitentă de ibuprofen cu medicamente cu digoxin poate crește nivelul seric al digoxinului. Verificarea nivelului seric al digoxinului nu este de obicei necesară pentru utilizarea corectă a ibuprofenului (nu mai mult de 3 zile).

Fenitoină

Administrarea concomitentă de ibuprofen cu medicamente cu fenitoină poate crește nivelul seric de fenitoină. Verificarea nivelurilor fenitoinei serice nu este de regulă necesară pentru utilizarea de ibuprofen (nu mai mult de 3 zile).

Antihipertensive (diuretice, inhibitori ai ECA, medicamente blocante ale receptorilor beta-adrenergici și antagoniști ai angiotensinei II)

Diureticele și inhibitorii ECA pot crește nefrotoxicitatea AINS. AINS pot reduce efectul diureticelor și al altor medicamente antihipertensive, care includ inhibitorii ECA și beta-blocantele. La pacienții cu funcție renală scăzută (de exemplu, pacienți deshidratați, sau vârstnici cu funcție renală scăzută), administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui antagonist de angiotensină II cu un medicament care inhibă ciclooxigenaza poate deteriora suplimentar funcția renală, până la insuficiență renală acută. Aceasta este de obicei reversibilă. Prin urmare, această asociere trebuie administrată cu precauție, în special la pacienții vârstnici. Pacienții trebuie instruiți să consume suficiente lichide și trebuie luată în considerare monitorizarea periodică a parametrilor funcției renale imediat după începerea terapiei concomitente.

Administrarea concomitentă de ibuprofen cu inhibitori ai ECA poate determina hiperkaliemie.

Diuretice care economisesc potasiul

Utilizarea concomitentă poate cauza hiperkaliemie (se recomandă verificarea potasiului seric).

Captopril

Studii experimentale arată că ibuprofenul contracarează efectul captoprilului de creștere a excreției de sodiu.

Corticosteroizi

Risc crescut de ulcer sau hemoragie gastro-intestinală (vezi pct. 4.4).

Medicamente antiplachetare (de exemplu, clopidogrel și ticlopidină) și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)

Risc crescut de hemoragie gastro-intestinală (vezi pct. 4.4). AINS nu trebuie combinate cu ticlopidina din cauza riscului de efect aditiv în inhibarea funcției plachetare.

Metotrexat

AINS inhibă secreția tubulară de metotrexat și pot apărea unele interacțiuni metabolice, care reduc clearance-ul metotrexatului. Administrarea de ibuprofen în decurs de 24 ore înainte sau după administrarea de metotrexat poate determina o concentrație crescută de metotrexat și o creștere a efectului său toxic. Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a AINS și a dozelor mari de metotrexat. De asemenea, trebuie luat în considerare riscul potențial de interacțiuni în cazul tratamentului concomitent cu doze mici de metotrexat, în special la pacienții cu disfuncție renală. În timpul tratamentului concomitent, trebuie monitorizată funcția renală.

Ciclosporină

Riscul de afectare renală de către ciclosporină crește la administrarea concomitentă a anumitor medicamente antiinflamatoare nesteroidiene. Acest efect nu poate fi exclus nici în cazul administrării concomitente de ciclosporină cu ibuprofen.

Anticoagulante

AINS pot crește efectul medicamentelor anticoagulante precum warfarina (vezi pct. 4.4). În cazul unui tratament concomitent, se recomandă monitorizarea stării de coagulare.

Sulfoniluree

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

Tacrolimus

Risc crescut de nefrotoxicitate.

Zidovudină

Există dovezi care sugerează prezența unui risc crescut de hemartroză și hematoame la pacienți hemofilici seropozitivi, tratați concomitent cu zidovudină și ibuprofen. Poate exista un risc crescut de toxicitate hematologică pe durata administrării concomitente de zidovudină și AINS. Se recomandă efectuarea hemoleucogramei cu formulă la 1-2 săptămâni de la începerea utilizării concomitente.

Probenecid și sulfinpirazonă

Medicamentele care conțin probenecid sau sulfinpirazonă pot prelungi excreția ibuprofenului.

Antibiotice chinolone

Datele provenite de la animale indică faptul că AINS pot crește riscul convulsiilor asociate cu administrarea de antibiotice chinolone. Pacienții tratați concomitent cu AINS și chinolone pot prezenta un risc crescut de apariție a convulsiilor.

Inhibitori ai CYP2C9

Administrarea concomitentă a ibuprofenului cu inhibitori ai CYP2C9 poate crește expunerea la ibuprofen (substrat al CYP2C9). Într-un studiu efectuat cu voriconazol și fluconazol (inhibitori ai CYP2C9) s-a demonstrat o expunere crescută la S(+)-ibuprofen, cu aproximativ 80 – 100%. Trebuie avută în vedere reducerea dozei de ibuprofen când se administrează concomitent cu inhibitori puternici ai CYP2C9, în special când se utilizează doze mari de ibuprofen concomitent cu voriconazol sau fluconazol.

Mifepristonă

Dacă AINS sunt utilizate timp de 8-12 zile după administrarea mifepristonei pot reduce efectul mifepristonei.

Alcool etilic

Utilizarea ibuprofenului la consumatorii cronici de alcool (14-20 băuturi/săptămână sau peste) trebuie evitată din cauza riscului crescut de reacții adverse gastro-intestinale semnificative, care includ hemoragia.

Aminoglicozide

AINS pot scădea excreția aminoglicozidelor și crește toxicitatea acestora.

Medicamente pe bază de extracte din plante

Ginkgo biloba poate accentua riscul de sângerare la utilizarea concomitentă cu AINS.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Inhibarea sintezei prostaglandinelor poate avea un efect advers asupra sarcinii și/sau asupra dezvoltării embrio-fetale. Datele provenite din studiile epidemiologice sugerează un risc crescut de avort, malformație cardiacă 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% până la aproximativ 1,5%. Se presupune că riscul crește odată cu doza și durata terapiei. La animale, s-a demonstrat că administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine determină o creștere a numărului de avorturi înainte și după implantare, precum și a letalității embrio-fetale. În plus, s-au raportat incidențe crescute ale unor malformații diverse, inclusiv cardiovasculare, la animalele cărora li s-a administrat un inhibitor de sinteză a prostaglandinei în perioada de organogeneză (vezi pct. 5.3).

Începând cu săptămâna 20 de sarcină, utilizarea ibuprofenului poate provoca oligohidramnios ca urmare a disfuncției renale fetale. Acesta poate apărea la scurt timp după inițierea tratamentului și, de obicei, este reversibil la întreruperea tratamentului. În plus, au existat raportări de constricție a canalului arterial în urma tratamentului în al doilea trimestru de sarcină, majoritatea rezolvându-se după întreruperea tratamentului. Prin urmare, ibuprofenul nu trebuie administrat în timpul primului și celui de al doilea trimestru de sarcină, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar. Dacă ibuprofenul este administrat unei femei care încearcă să rămână gravidă, sau în primul și al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie menținută cât mai mică posibil și durata tratamentului cât mai scurtă posibil. Monitorizarea prenatală

pentru oligohidramnios și constricție a canalului arterial trebuie luată în considerare după expunerea la ibuprofen timp de câteva zile începând cu săptămâna 20 de sarcină. Administrarea ibuprofenului trebuie întreruptă dacă se constată oligohidramnios sau constricție a canalului arterial.

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

Fătul, la:

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

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

- posibila creștere a timpului de sângerare, un efect antiagregant care se poate manifesta chiar și la doze foarte mici
- inhibarea contracțiilor uterine, care întârzie declanșarea nașterii sau prelungesc travaliul.

Prin urmare, utilizarea ibuprofenului în al treilea trimestru de sarcină este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Ibuprofenul și metaboliții săi se excretă în laptele matern numai în cantități mici. Deoarece până în prezent nu sunt cunoscute efecte nocive asupra sugarilor, întreruperea alăptării nu este de obicei necesară în tratamentul pe termen scurt cu dozele recomandate.

Fertilitatea

Există unele dovezi care arată că medicamentele care inhibă ciclooxygenaza/sinteza prostaglandinelor pot afecta fertilitatea la femeie printr-un efect asupra ovulației. Acest efect este reversibil la întreruperea tratamentului.

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

Ibuprofen Kabi, utilizat singur sau pe termen scurt nu are sau are efect nesemnificativ asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, apariția unor reacții adverse semnificative, precum oboseala și vertijul, poate afecta capacitatea de reacție, iar capacitatea de a conduce vehicule și/sau de a folosi utilaje poate fi redusă. Acest lucru se aplică în mod special în asociere cu consumul de alcool.

4.8 Reacții adverse

Următoarele frecvențe sunt luate ca bază pentru evaluarea reacțiilor adverse:

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: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.

Cele mai frecvente reacții adverse observate sunt de natură gastro-intestinală. În special la vârstnici, pot apărea ulcere gastro-duodenale, perforații sau hemoragii gastro-intestinale, uneori cu rezultat letal (vezi pct. 4.4). În urma administrării au fost raportate greață, vărsături, diaree, flatulență, constipație, dispepsie, durere abdominală, melenă, hematemeză, stomatită ulcerativă, agravarea colitei și bolii Crohn (vezi pct. 4.4). Gastrita a fost observată mai puțin frecvent. În mod special, riscul de hemoragie gastro-intestinală depinde de doză și durata tratamentului. Foarte rar, au fost raportate reacții severe de hipersensibilitate (care includ reacții la nivelul locului de administrare, șoc anafilactic) și reacții adverse cutanate grave precum reacții buloase incluzând sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică (sindromul Lyell), eritemul polimorf și alopecia.

Au fost descrise cazuri de agravarea inflamației legate de infecție (de exemplu, apariția fascitei necrozante), care au coincis cu utilizarea medicamentelor AINS. Acest efect este posibil asociat cu mecanismul de acțiune al medicamentelor AINS.

În timpul varicelei pot să apară fotosensibilitate, vasculită alergică și, în cazuri excepționale, infecții

cutanate severe și complicații la nivelul țesuturilor moi (vezi pct. 4.4).

Edemul, hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă au fost raportate în asociere cu tratamentul cu AINS. Studiile clinice sugerează că utilizarea de ibuprofen, în special în doze mari (2400 mg/zi) 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).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacția adversă
Infecții și infestări	Foarte rare	Au fost descrise cazuri de agravarea inflamației legată de infecție (de exemplu, apariția fascitei necrozante), care au coincis cu utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene. Acest efect este posibil asociat cu mecanismul de acțiune al medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene.
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte rare	Tulburări de hematopoieză (anemie, agranulocitoză, leucopenie, trombocitopenie și pancitopenie) Primele simptome sunt: febră, durere în gât, răni superficiale la nivelul gurii, manifestări asemănătoare gripei, letargie (oboseală severă), epistaxis și hemoragie cutanată.
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Reacții de hipersensibilitate cu erupții cutanate tranzitorii și prurit, precum și crize de astm bronșic (posibil însoțite de hipotensiune arterială).
	Foarte rare	Lupus eritematos sistemic (LES), reacții severe de hipersensibilitate, edem facial, tumefiere a limbii, tumefiere a laringelui la interior cu constricție a căilor respiratorii, dispnee, palpitații, hipotensiune arterială și șoc care pune viața în pericol.
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Anxietate, neliniște.
	Rare	Reacții psihotice, nervozitate, iritabilitate, confuzie sau dezorientare și depresie.
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Fatigabilitate sau insomnie de adormire, cefalee, amețeală.
	Mai puțin frecvente	Insomnie, agitație, iritabilitate și oboseală.
	Foarte rare	Meningită aseptică (redoare de ceafă, cefalee, greață, vărsături, febră sau confuzie). Pacienții cu boli autoimune (LES, boală mixtă a țesutului conjunctiv) par a fi predispuși.
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Tulburări de vedere.
	Rare	Ambliopie toxică reversibilă.
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	Vertij
	Mai puțin frecvente	Tinitus
	Rare	Tulburări auditive
Tulburări cardiace	Foarte rare	Palpitații, insuficiență cardiacă, infarct miocardic.
	Cu frecvență necunoscută	Sindromul Kounis
Tulburări vasculare	Foarte rare	Hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte rare	Astm bronșic, bronhospasm, dispnee și wheezing.

Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Pirozis, durere abdominală, greață, vărsături, flatulență, diaree, constipație și hemoragii gastro-intestinale ușoare care pot provoca anemie în cazuri excepționale.
	Frecvente	Ulcer gastro-duodenal și ulceratii intestinale, potențial asociate cu hemoragie și perforație. Stomatită ulcerativă, agravarea colitei și bolii Crohn.
	Mai puțin frecvente	Gastrită
	Rare	Stenoză esofagiană, agravarea diverticulitei, colită hemoragică nespecifică. Dacă apare sângerarea gastro-intestinală, aceasta poate cauza anemie și hematemeză.
	Foarte rare	Esofagită, pancreatită, formare de stricturi intestinale asemănătoare unor diafragme.
Tulburări hepato-biliare	Rare	Icter, disfuncție hepatică, afectare hepatică, în special în cazul tratamentului prelungit, hepatită acută.
	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată
	Mai puțin frecvente	Urticarie, prurit, purpură (include purpura alergică), erupții cutanate tranzitorii.
	Foarte rare	Reacții adverse cutanate severe (RACS) (include eritemul polimorf, dermatita exfoliativă, sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică), alopecie. Reacții de fotosensibilitate și vasculită alergică. În cazuri excepționale, în timpul varicelei, infecții cutanate severe și complicații la nivelul țesuturilor moi (vezi de asemenea „Infecții și infestări”).
	Cu frecvență necunoscută	Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS). Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA).
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Rare	Redoare de ceafă.
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Excreție redusă de urină și apariția edemelor, în special la pacienții cu hipertensiune arterială sau insuficiență renală, sindrom nefrotic, nefrită interstițială posibil cu insuficiență renală acută.
	Rare	Leziuni renale (necroză papilară), în special în tratament pe termen lung, acid uric crescut în sânge.
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Durere și senzație de arsură la nivelul locului de administrare.
	Cu frecvență necunoscută	Reacții la nivelul locului de injectare, de exemplu tumefiere, hematom sau sângerare.

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

Utilizarea prelungită la doze mai mari decât cele recomandate sau supradozajul poate duce la acidoză tubulară renală și hipokaliemie.

Simptome

Ca simptome ale supradozajului pot apărea tulburări ale sistemului nervos central, care includ cefalee, tinitus, stare de confuzie, nistagmus, amețeală, pierdere a conștienței, convulsii (mai ales la copii) și ataxie, precum și durere abdominală, greață și vărsături. În plus, sunt posibile hemoragii gastro-intestinale, precum și tulburări funcționale ale ficatului și rinichilor. Mai mult, pot apărea și hipotensiune arterială, hiperkaliemie, hipotermie, deprimare respiratorie și cianoză.

În intoxicația gravă, poate apărea acidoză metabolică.

Tratament

Tratamentul este simptomatic și nu există antidot specific.

Posibilitățile terapeutice în caz de intoxicație depind de amploarea și gradul simptomelor clinice, și sunt aplicate în conformitate cu standardele de îngrijire de terapie intensivă curente.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: *medicamente antiinflamatoare și antireumatice, nesteroidiene. Derivați de acid propionic*; Codul ATC: *M01AE01*.

Mecanism de acțiune

Ibuprofenul este un medicament antiinflamator nesteroidian care, în modele convenționale de inflamație la animale a dovedit eficacitate, posibil prin inhibarea sintezei prostaglandinelor.

La om, ibuprofenul are un efect antipiretic, reduce durerea asociată inflamației și edemul. Mai mult, ibuprofenul inhibă reversibil agregarea plachetară indusă de ADP și collagen.

Efecte farmacodinamice

Date experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba competitiv efectul acidului acetilsalicilic în doză mică asupra agregării plachetare când acestea sunt administrate concomitent. Unele studii de farmacodinamică arată că administrarea unor doze unice de ibuprofen 400 mg cu 8 ore înainte sau la 30 de minute după doza de acid acetilsalicilic (81 mg) cu eliberare imediată, a apărut un efect scăzut al acidului acetilsalicilic asupra formării tromboxanului sau agregării plachetare. Deși există incertitudini cu privire la extrapolarea acestor date în situația clinică, nu poate fi exclusă posibilitatea ca utilizarea regulată, pe termen lung a ibuprofenului să reducă efectul cardioprotector al acidului acetilsalicilic în doză mică. Se consideră că este puțin probabil să existe vreun efect semnificativ clinic în cazul utilizării ocazionale a ibuprofen (vezi pct. 4.5).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Ibuprofen Kabi este administrat intravenos, prin urmare nu există proces de absorbție iar biodisponibilitatea ibuprofenului este completă.

După administrarea intravenoasă a ibuprofenului la om, concentrația maximă (C_{max}) a enantiomerului S (activ) și a enantiomerului R este atinsă după aproximativ 40 minute, la o durată a perfuziei de 30 minute.

Distributie

Volumul de distribuție estimat este de 0,11-0,21 l/kg.

Ibuprofenul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, în special de albumină.

Metabolizare

Ibuprofenul este metabolizat hepatic în doi metaboliți inactivi, iar aceștia împreună cu ibuprofenul nemetabolizat, sunt excretați prin rinichi, fie ca atare, fie în formă conjugată.

După administrarea orală, ibuprofenul este absorbit parțial în stomac și apoi absorbit complet în intestinul subțire. După metabolizarea hepatică (hidroxilare, carboxilare), metaboliții inactivi farmacologic sunt eliminați complet, în principal renal (90%) dar și biliar.

Eliminare

Excreția pe cale renală este rapidă și completă. Timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 2 ore.

Liniaritate/Non-liniaritate

Ibuprofenul prezintă liniaritate în aria de sub curbă (ASC) a concentrației plasmatice în funcție de timp, după o doză unică de ibuprofen (interval de la 200 până la 800 mg).

Relație(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamie(ce)

Există o corelație între nivelurile plasmatice de ibuprofen, proprietățile sale farmacodinamice și profilul general de siguranță. Farmacocinetica ibuprofenului este stereo-selectivă după administrarea intravenoasă și orală. Mecanismul de acțiune și farmacologia ibuprofenului administrat intravenos nu diferă de cele ale ibuprofenului administrat pe cale orală.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

În cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară, au fost raportate valori crescute ale (S)-ibuprofenului liber, valori crescute ale ASC pentru (S)-ibuprofen și raporturi crescute ale ASC ale enantiomerilor (S/R), comparativ cu subiecții sănătoși din grupul de control.

La pacienții cu boală renală în stadiu terminal care efectuează dializă, valoarea medie a fracției libere de ibuprofen a fost de aproximativ 3%, comparativ cu aproximativ 1% la voluntarii sănătoși.

Afectarea severă a funcției renale poate duce la acumularea metaboliților ibuprofenului. Semnificația acestui efect nu este cunoscută. Metaboliții pot fi eliminați prin hemodializă (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Insuficiență hepatică

La pacienții cirofici cu insuficiență hepatică moderată (scorul Child Pugh de 6-10) tratați cu ibuprofen racemic, a fost observată prelungirea timpului de înjumătățire plasmatică în medie de 2 ori, iar ASC pentru raportul dintre enantiomerii (S/R) a fost semnificativ mai mică, comparativ cu subiecții sănătoși din grupul de control, ceea ce sugerează afectarea inversiei metabolice a (R)-ibuprofenului în enantiomerul (S) activ (vezi pct. 4.3 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

În cadrul studiilor la animale, toxicitatea subcronică și cronică a ibuprofenului s-a manifestat în principal sub forma leziunilor și ulcerelor la nivelul tractului gastro-intestinal. Studiile efectuate *in vivo* și *in vitro* nu au prezentat nicio dovadă semnificativă clinic de potențial mutagen pentru ibuprofen. În studiile efectuate la șobolan și șoarece nu s-au găsit dovezi de efecte carcinogene pentru ibuprofen.

Ibuprofenul a determinat inhibarea ovulației la iepure, precum și tulburări de implantare la diferite specii de animale (iepure, șobolan și șoarece). Studiile experimentale la șobolan și iepure au arătat faptul că ibuprofenul traversează placentă. După administrarea unor doze toxice pentru mamă, a apărut incidența crescută a malformațiilor (defecte septale ventriculare) la puii de șobolan.

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat disodic dodecahidrat

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Clorură de sodiu
Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

30 de luni.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după deschidere. În caz contrar, timpii și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

A nu se congela. Păstrați flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după prima deschidere a flaconului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 10, 20 sau 40 de flacoane din PEJD a câte 100 ml soluție perfuzabilă.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Ibuprofen Kabi este indicat pentru o singură utilizare; orice soluție neutilizată trebuie aruncată. Înainte de administrare, soluția trebuie inspectată vizual pentru a verifica dacă este limpede și incoloră. Soluția nu trebuie utilizată dacă prezintă orice fel de particule vizibile.

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

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

FRESENIUS KABI ROMANIA SRL
Strada Henri Coandă, Nr. 2,
Oraș Ghimbav, Județ Brașov,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16135/2025/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: decembrie 2020

Data ultimei reînnoiri a autorizației: iulie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2025