

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Adagin 200 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIE CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține ibuprofen 200 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMĂ FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare albă, cu o linie mediană pe una din fețe.

Comprimatul poate fi divizat în două doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Durere ușoară până la moderată, cum sunt cefaleea, incluzând migrena, durerea de dinți.

Dismenoree primară.

Febră.

4.2 Doze și mod de administrare

Cele mai mici doze eficiente trebuie utilizate pentru cea mai scurtă perioadă necesară ameliorării simptomelor (vezi pct. 4.4). Acest medicament este destinat numai pentru utilizarea de scurtă durată, nu mai mult de 7 zile, la adulți. Dacă simptomele persistă sau se agravează trebuie să vă adresați medicului. Dacă un copil sau un adolescent necesită administrarea acestui medicament pentru mai mult de 3 zile, sau dacă simptomele se înrăutățesc, trebuie să vă adresați medicului.

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

Comprimatul trebuie înghițit cu un pahar de apă în timpul mesei sau după masă.

Durere ușoară până la moderată și febră

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

200-400 mg ibuprofen administrat într-o priză unică sau de 3-4 ori pe zi, la intervale de 4 până la 6 ore. În migrenă, dozele trebuie să fie: 400 mg ibuprofen administrat într-o priză unică, dacă este necesar 400 mg la intervale de 4 până la 6 ore.

Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 1200 mg.

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

Copii cu vârsta între 6-9 ani (20-29 kg): 200 mg de 1-3 ori pe zi la intervale de 4 până la 6 ore, la nevoie.

Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 600 mg.

Copii cu vârsta între 10-12 ani (30-40 kg): 200 mg de 1-4 ori pe zi la intervale de 4 până la 6 ore, la nevoie.

Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 800 mg.

Dismenoree primară

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani:

200-400 mg de 1-3 ori pe zi la intervale de 4 până la 6 ore, la nevoie. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 1200 mg.

Copii

Adagin 200 mg comprimate filmate nu trebuie administrat copiilor cu vârsta sub 6 ani.

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, ulcerării sau perforării (vezi pct. 4.4). Dacă tratamentul este considerat necesar, trebuie utilizată cea mai mică doză pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor. 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 insuficiență renală 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 insuficiență hepatică 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

Adagin este contraindicat la pacienții cu:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.
- antecedente de reacții de hipersensibilitate (de exemplu, astm bronșic, rinită, urticarie sau angioedem) 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 ulcerării sau hemoragii dovedite)
- insuficiență hepatică sau renală severă
- insuficiență cardiacă severă (Clasa IV NYHA) 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

Adagin este contraindicat copiilor cu vârsta sub 6 ani.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Pacienții cu astm bronșic vor cere sfatul medicului înainte de a utiliza ibuprofen (vezi mai jos).

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). Pacienții tratați cu AINS pe termen lung trebuie investigați medical regulat în vederea monitorizării evenimentelor adverse.

Adagin 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;
- tulburări 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.

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) (vezi mai jos și pct. 4.5).

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).

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care apare hemoragia sau ulcerația gastro-intestinală la pacienții aflați în tratament cu Adagin.

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

Vârșnici

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 sugerează că utilizarea 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 că o doză mai mică de ibuprofen (de exemplu, ≤ 1200 mg/zi) se asociază cu un risc crescut de evenimente trombotice arteriale.

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

O evaluare atentă trebuie efectuată de asemenea 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), în special dacă sunt necesare doze mari de ibuprofen (2400 mg/zi).

Reacții cutanate severe

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). Pacienții par expuși celui mai mare risc de astfel de reacții la scurt timp după inițierea tratamentului, debutul reacției survenind, în majoritatea cazurilor, în prima lună de tratament. Au fost raportate cazuri de pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) în asociere cu medicamentele care conțin ibuprofen. Tratamentul cu Adagin trebuie întrerupt la prima apariție a unei erupții cutanate tranzitorii, a unor leziuni mucoase sau a oricărui semn de hipersensibilitate.

Mascarea simptomelor infecțiilor existente

Ibuprofenul poate masca simptomele de infecție, ceea ce poate determina o inițiere întârziată a tratamentului adecvat și astfel agravarea consecințelor infecției. Acest lucru a fost observat în cazul pneumoniei bacteriene dobândite comunitar și complicațiilor bacteriene ale varicelei. Când ibuprofenul este administrat pentru febră sau atenuarea durerii în asociere cu o infecție, se recomandă monitorizarea infecției. În ambulator, pacientul trebuie să se adreseze medicului dacă simptomele persistă sau se agravează.

Efect renal

Ibuprofen poate determina retenție de sodiu, potasiu și lichid la pacienții care nu au prezentat anterior 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 utilizează diuretice și inhibitori ai

ECA și vârstnicii. Întreruperea tratamentului cu AINS este, în general, urmată de revenirea la starea anterioară tratamentului.

LES și boală mixtă a țesutului conjunctiv:

Pacienții cu lupus eritematos sistemic (LES) și boală mixtă a țesutului conjunctiv pot avea un risc crescut de meningită aseptică.

Meningită aseptică:

S-au observat simptome de meningită aseptică, precum rigiditate a gâtului, cefalee, greață, vărsături, febră sau dezorientare.

În cazuri rare, a fost raportată meningită aseptică la pacienți tratați cu ibuprofen. Deși această afecțiune este mai probabilă la pacienții cu lupus eritematos sistemic și boli asemănătoare ale țesutului conjunctiv, a fost raportată și la pacienți fără boli cronice pre-existente.

Alte precauții

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

În mod excepțional, varicela poate fi la originea infecțiilor cutanate grave și a complicațiilor la nivelul țesuturilor moi. Până în prezent, nu poate fi exclus rolul contributiv al AINS în agravarea acestor infecții. Prin urmare, se recomandă să se evite administrarea de ibuprofen în cazuri de varicelă.

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).

Ibuprofen poate inhiba temporar agregarea plachetară și prelungi timpul de sângerare. Prin urmare, pacienții cu deficite de coagulare sau cei aflați sub terapie cu anticoagulante trebuie atent monitorizați.

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.

Pacienții tratați cu ibuprofen trebuie să raporteze medicului curant semnele sau simptomele de ulcerare sau hemoragie gastro-intestinală, tulburările de vedere sau alte simptome oculare, erupția cutanată tranzitorie, creșterea în greutate sau edemul.

Copii și adolescenți

La copiii și adolescenții deshidratați există un risc de insuficiență renală.

Excipient

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Utilizarea concomitentă de ibuprofen cu următoarele substanțe trebuie evitată:

Acid acetilsalicilic: Administrarea concomitentă de ibuprofen cu acid acetilsalicilic nu este recomandată în general, din cauza probabilității crescute de apariție a reacțiilor adverse.

Date experimentale sugerează faptul că la administrare concomitentă, ibuprofen poate inhiba în mod competitiv efectul dozei mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare. Deși există incertitudini privind extrapolarea datelor *ex vivo* la situația clinică, nu poate fi exclusă posibilitatea ca utilizarea regulată și pe perioadă îndelungată a ibuprofenului să reducă efectul cardioprotector al dozelor mici de acid acetilsalicilic. 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.

Ticlopidină: AINS nu trebuie asociate cu ticlopidina datorită riscului de efect aditiv la nivelul inhibării funcției plachetare.

Metotrexat: AINS inhibă secreția tubulară renală a metotrexatului și anumite interacțiuni metabolice pot apare, având ca rezultat scăderea clearance-ului metotrexatului. Administrarea de Adagin 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 (similar altor AINS) trebuie luat numai cu prudență în asociere cu următoarele substanțe:

Moclobemidă: crește efectul ibuprofenului.

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

Glicozide cardiace (de exemplu, digoxina): AINS pot exacerba insuficiența cardiacă, reduce rata de filtrare glomerulară și crește concentrațiile plasmatică ale glicozidelor cardiace. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatică 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 Adagin 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 ibuprofen contracarează efectul captoprilului de creștere a excreției de sodiu.

Aminoglicozide: AINS pot încetini eliminarea aminoglicozidelor și crește toxicitatea acestora.

Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS): risc crescut de apariție a hemoragiei gastro-intestinale (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 sulfpirazonă: poate întârzia eliminarea ibuprofenului. Activitatea uricozurică a acestor substanțe este redusă.

Antibiotice chinolone: pacienții care utilizează 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 ulcerăției sau hemoragiei gastro-intestinale (vezi pct. 4.4).

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

Alcool etilic, bisfosfonați și oxpentifilină (pentoxifilină): pot potența reacțiile adverse gastro-intestinale și riscul de apariție a hemoragiei și ulcerăției.

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 de doză și de 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 a celui de al doilea trimestru de sarcină, Adagin nu trebuie administrat decât dacă este absolut necesar. Dacă Adagin 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, Adagin este contraindicat în timpul ultimului trimestru de sarcină.

Alăptare

Ibuprofen este excretat în laptele matern, dar la doze terapeutice în timpul tratamentului de scurtă durată, riscul de afectare a sugarului pare puțin probabil. Cu toate acestea, 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 fatigabilitate, somnolență, vertij (raportate ca frecvente) și tulburări de vedere (raportate ca mai puțin frecvente), capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje poate 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). Greutăți, 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 sugerează că utilizarea 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) (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)

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

Tulburări cardiace

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

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

Cu frecvență necunoscută: neutropenie

Tulburări ale sistemului nervos

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

Cu frecvență necunoscută: nevrită optică, parestezie, meningită aseptică

Tulburări oculare

Mai puțin frecvente: tulburări vizuale

Rare: ambliopie toxică

Tulburări acustice și vestibulare

Foarte rare: tinitus

Cu frecvență necunoscută: tulburări de auz

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 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)

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, fasceita necrozantă

Cu frecvență necunoscută: erupție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS)
pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA)

Tulburări vasculare

Foarte rare: hipertensiune arterială

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 hipertensiune arterială)

Rare: sindrom de lupus eritematos

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

Tulburări hepatobiliare

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

Tulburări psihice

Rare: depresie, confuzie, halucinații

Cu frecvență necunoscută: anxietate

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Cu frecvență necunoscută: stare generală de rău

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>.

4.9 Supradozaj

Simptome

Majoritatea pacienților care au ingerat o cantitate importantă clinic de AINS vor manifesta cel mult greață, vărsături, durere epigastrică sau mai rar, diaree. De asemenea, pot să apară tinitus, cefalee, amețeli, vertij și hemoragie gastro-intestinală. În cazuri de intoxicare gravă, toxicitatea se manifestă la nivelul sistemului nervos central prin somnolență și episodic, prin excitație și dezorientare sau comă. Episodic, 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, hipertensiune 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 Adagin 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.
Codul ATC: M01AE01

Ibuprofen este un AINS cu acțiune antiinflamatoare, analgezică și antipiretică. Modelele animale de studiu a durerii și inflamației 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 ciclooxigenazei. 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 în mod competitiv efectul unei doze mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare. Anumite studii de farmacodinamică au arătat că atunci când se administrează 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. Deși există incertitudini legate de extrapolarea acestor date la situația clinică, nu poate fi exclusă posibilitatea ca utilizarea regulată și pe perioadă îndelungată să reducă efectul cardioprotector al dozelor mici de acid acetilsalicilic. Se consideră că este puțin probabil ca utilizarea ocazională de ibuprofen să aibă efecte relevante clinic (vezi pct. 4.5).

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. Ibuprofenul 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

Ibuprofenul este absorbit rapid din tractul gastro-intestinal, valoarea concentrațiilor plasmatice maxime fiind atinsă la 1-2 ore de la administrare.

Distribuție

Ibuprofenul este rapid distribuit în întregul organism. Legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 99%.

Metabolizare

Ibuprofenul este metabolizat la nivel hepatic (hidroxilare, carboxilare).

Eliminare

La indivizii sănătoși, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 2,5 ore. Metaboliții farmacologic inactivi sunt excretați, în principal, pe cale renală (90%), dar și prin bilă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Ibuprofenul fiind un medicament cunoscut și larg utilizat, siguranța preclinică a acestuia este bine documentată.

În studiile la animale, toxicitatea subcronică și cronică a ibuprofenului, 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 ibuprofenului. 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). În testele de reproducere efectuate la șobolani și iepuri, ibuprofenul traversează placenta. Când este utilizat în doze toxice la mamă, malformațiile apar mai frecvent (de exemplu, defecte septale ventriculare).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Hidroxiopropilceluloză
Laurilsulfat de sodiu
Croscarmeloză sodică
Talc

Film (Opadry alb 06B28499)

Hipromeloză
Macrogol 400
Dioxid de titan (E 171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu blistere din PVC opac/Al.
Cutii cu blistere din PVC transparent/Al.
Flacoane (polietilenă) cu capac din polipropilenă.

Mărimea ambalajelor:

Blistere: 6, 10, 12, 20 și 24 comprimate filmate.

Flacoane: 10 și 20 comprimate filmate.

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

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7161/2014/01-12

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data reînnoire autorizație Noiembrie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2021