

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1 DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Brufen Retard 800 mg comprimate cu eliberare prelungită.

### 2 COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat cu eliberare prelungită conține ibuprofen 800 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3 FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită.

Comprimat filmat alb, oval de aproximativ 21x10 mm.

### 4 DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Brufen Retard este indicat la adulți și adolescenți.

Tratament simptomatic al durerii și inflamației în artrită reumatoidă și osteoartrită.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

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

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

*Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani (cu greutatea  $\geq 40$  kg):*

Două comprimate seara. Doza poate fi crescută la trei comprimate administrate zilnic, divizate dimineața și seara. Doza maximă într-o perioadă de 24 de ore este de 2400 mg.

Comprimatele trebuie *înghițite întregi* cu cel puțin o jumătate de pahar cu apă.

Pacienții cunoscuți cu dispepsie sau sângerări gastrointestinale în timpul administrării altor medicamente antiinflamatoare orale au tolerat bine ibuprofenul, însă trebuie monitorizați regulat atunci când sunt tratați prima dată cu Brufen Retard.

#### **Copii și adolescenți**

Brufen Retard nu se recomandă copiilor cu vârsta sub 12 ani.

### **Persoane vârstnice**

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

#### *Insuficiență renală*

Este necesară prudență în ceea ce privește dozajul la pacienții cu insuficiență renală. Doza trebuie stabilită individual. Doza trebuie menținută la un nivel cât mai scăzut posibil și trebuie monitorizată funcția renală (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

#### *Insuficiență hepatică*

Este necesară prudență în ceea ce privește administrarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică. Doza trebuie stabilită individual și trebuie menținută la un nivel cât mai scăzut posibil (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

### **Mod de administrare**

Se recomandă ca pacienții cu afecțiuni ale stomacului să utilizeze ibuprofen împreună cu alimente. Brufen Retard comprimate cu eliberare prelungită se administrează cu un pahar cu apă. Comprimatele cu eliberare prelungită de Brufen Retard trebuie înghițite întregi, fără a fi mestecate, sparte, sfărâmate sau supte, pentru a evita disconfortul de la nivelul cavității bucale și iritația de la nivelul faringelui.

### **4.3 Contraindicații**

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

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

Insuficiență hepatică gravă.

Insuficiență cardiacă gravă (clasă IV NYHA).

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

Afecțiuni care implică o tendință crescută de sângerare.

Sângerare sau perforație gastrointestinală legată de tratamentul anterior cu AINS.

Ultimul trimestru de sarcină.

Datorită unor reacții încrucișate, Brufen Retard nu trebuie administrat pacienților care au prezentat simptome de astm bronșic, rinită sau urticarie în urma utilizării acidului acetilsalicilic sau a altor AINS.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### **Precauții generale**

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

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

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

Există unele dovezi că medicamentele care inhibă ciclooxygenaza/sinteza de prostaglandine pot determina tulburări ale fertilității la femei printr-un efect asupra ovulației. Acest lucru este reversibil la întreruperea tratamentului.

#### Efecte cardiovasculare

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

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

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

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

#### Hemoragii, ulcerații și perforatii gastrointestinale

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

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

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

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

În cazul acestor pacienți trebuie luat în considerare tratamentul cu medicamente protectoare ale mucoasei gastrice (de exemplu misoprostol sau inhibitori ai pompei de protoni), precum și la pacienții cărora li se administrează doze scăzute de acid acetilsalicilic sau alte medicamente care pot crește riscul reacțiilor adverse gastrointestinale (vezi mai jos și pct. 4.5).

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

Se recomandă prudență la pacienții care utilizează concomitent medicamente care pot crește riscul de ulcerații sau sângerări, precum corticosteroizii orali, anticoagulantele precum warfarina, inhibitorii

selectivi ai recaptării serotoninei sau medicamentele antiagregante plachetare cum este acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).

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

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

#### Efecte renale

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

Similar altor AINS, administrarea de ibuprofen pe termen lung a determinat necroză papilară și alte modificări patologice la nivelul rinichilor. Toxicitatea renală a fost de asemenea observată la pacienții la care prostaglandinele renale au rol compensator în menținerea perfuziei renale normale. La acești pacienți administrarea de AINS poate provoca o reducere dependentă de doză a formării de prostaglandine și secundar, a nivelului fluxului sanguin renal, fapt ce poate provoca insuficiență renală.

Pacienții cu insuficiență renală, insuficiență cardiacă, disfuncție hepatică, vârstnicii și pacienții care se află în tratament cu diuretice sau inhibitori ECA sunt cei mai expuși acestui risc. În mod normal, simptomele sunt reversibile în urma întreruperii tratamentului cu AINS.

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

#### Efecte hematologice

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

#### Tulburări respiratorii

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

#### Efecte dermatologice

Foarte rar s-au raportat reacții cutanate grave, unele dintre acestea cu consecințe letale, cum sunt dermatita exfoliativă, sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică, în asociere cu utilizarea AINS (vezi pct. 4.8). Riscul apariției unor astfel de reacții este mai mare la inițierea tratamentului, majoritatea reacțiilor producându-se în prima lună de tratament. Au fost raportate cazuri de pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) în asociere cu medicamentele care conțin ibuprofen. Tratamentul cu ibuprofen trebuie întrerupt la primele semne de erupție cutanată tranzitorie, leziuni ale mucoasei sau alte semne de hipersensibilitate.

#### Infecții și infestări

În mod excepțional, varicela poate fi la originea unor complicații cutanate grave și a unor infecții ale țesuturilor moi. Până în prezent, nu se poate exclude posibilitatea ca AINS să contribuie la agravarea acestor complicații. Astfel, se recomandă evitarea tratamentului cu Brufen Retard în cazurile de varicelă.

#### Mascarea simptomelor infecțiilor preexistente

Brufen Retard poate masca simptomele unei infecții, ceea ce poate duce la inițierea cu întârziere a unui tratament corespunzător și, prin urmare, la agravarea efectelor infecției. Acest lucru a fost observat în cazul pneumoniei comunitare dobândite de etiologie bacteriană și al complicațiilor bacteriene ale varicelei. Când Brufen Retard se administrează pentru febră sau pentru ameliorarea durerii asociate

unei infecții, se recomandă monitorizarea infecției. În cazul administrării în afara cadrului spitalicesc, pacientul trebuie să solicite consult medical dacă simptomele persistă sau se agravează.

#### Meningită aseptică

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

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

Brufen Retard nu este recomandat copiilor cu vârsta sub 12 ani.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

*Trebuie evitate următoarele asocieri cu Brufen Retard:*

*Clasa dicumarol:* AINS pot potența efectul anticoagulantelor de tipul warfarinei. Studiile experimentale demonstrează că ibuprofenul potențează efectele warfarinei asupra timpului de sângerare. AINS și medicamentele din clasa dicumarolului sunt metabolizate de aceeași enzimă CYP2C9.

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

*Metotrexat:* AINS inhibă secreția tubulară a metotrexatului și în consecință, pot de asemenea să apară unele interacțiuni metabolice cu reducerea clearance-ului metotrexatului. În consecință, în tratamentul cu doze crescute de metotrexat trebuie întotdeauna evitată prescrierea de AINS (vezi mai jos).

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

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

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

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

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

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

*Următoarele asocieri cu Brufen Retard 800 mg pot necesita ajustarea dozei:*  
AINS pot reduce efectul diureticelor și al altor medicamente antihipertensive.  
De asemenea, diureticele pot crește riscul nefrototoxic al AINS.

AINS pot reduce eliminarea aminoglicozidelor.

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

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

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

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

*Ciclosporină:* Se consideră că administrarea concomitentă de AINS și ciclosporină poate să crească riscul de nefrotoxicitate datorită sintezei scăzute de prostaglandină la nivel renal. În consecință, în cazul unui tratament asociat, funcția renală trebuie monitorizată cu atenție.

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

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

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

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

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

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

*Medicamente antiagregante plachetare:* Risc crescut de sângerare gastrointestinală (vezi mai sus).

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

Studiile privind interacțiunile medicamentoase au fost efectuate numai la adulți.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

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

Pe parcursul trimestrului al treilea de sarcină, toți inhibitorii sintezei de prostaglandine pot expune fătul la:

- Toxicitate cardiopulmonară (cu închidere prematură a canalului arterial și cu hipertensiune pulmonară),
- Disfuncție renală, care poate progresa către insuficiență renală care conduce la oligohidramnios.

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

- Prolungirea timpului de sângerare,
- Inhibarea contracțiilor uterine, care poate provoca încetinirea sau prelungirea travaliului.

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

##### Alăptarea

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

##### Fertilitatea

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

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

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

## 4.8 Reacții adverse

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

### • Tulburări gastrointestinale

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

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

### • Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

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

### • Tulburări cardiace și vasculare

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

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

### • Tulburări hematologice și limfatice

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

### • Infecții și infestări

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

Reacțiile adverse cel puțin posibil legate de administrarea de ibuprofen sunt prezentate conform Convenției MedDRA privind frecvența și sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe. Sunt utilizate următoarele intervale de frecvență: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Rinită
	Rare	Meningită aseptică (vezi pct. 4.4)
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente	Leucopenie, trombocitopenie, agranulocitoză, anemie aplastică și anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate
	Rare	Reacție anafilactică
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Insomnie, anxietate
	Rare	Depresie, stare confuzională
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee, amețeli
	Mai puțin frecvente	Parestezie, somnolență
	Rare	Nevrită optică
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Deficiență vizuală
	Rare	Neuropatie optică toxică



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

### **Raportarea reacțiilor adverse suspectate**

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.  
 Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
 Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
 București 011478-RO  
 e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## 4.9 Supradozaj

### *Toxicitate*

Risc de apariție a simptomelor la doze > 80–100 mg/kg. La doze > 200 mg/kg există riscul unor simptome grave, deși cu variabilitate considerabilă între indivizi. O doză de 560 mg/kg la un copil în vârstă de 15 luni a condus la o intoxicație gravă, o doză de 3,2 g la un copil de 6 ani a condus la intoxicație ușoară până la moderată, o doză de 2,8–4 g la un copil de 1 an și jumătate și de 6 g la un copil de 6 ani a condus la o intoxicație gravă chiar și după lavajul gastric, o doză de 8 g la un adult a avut ca rezultat intoxicație moderată și o doză > 20 g la un adult a condus la intoxicație foarte gravă. În cazul unei doze de 8 g administrate unui pacient de 16 ani a rezultat afectare renală iar 12 g în asociere cu alcool etilic administrate unui adolescent au condus la necroză tubulară acută.

### *Simptome*

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

### *Tratament*

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

## 5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Cod ATC: M01AE01.

#### Mecanism de acțiune

Brufen Retard aparține clasei de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Conține derivatul de acid propionic, acid p-izobutil hidratrop, cu numele generic de ibuprofen. Ibuprofenul are efecte antiinflamatoare, analgezice și antipiretice. Efectul antiinflamator este comparabil cu cel al acidului acetilsalicilic și indometacinului. Efectul farmacologic al ibuprofenului este probabil asociat cu capacitatea acestuia de a inhiba sinteza de prostaglandine. Ibuprofenul prelungeste timpul de sângere prin intermediul inhibării reversibile a agregării trombocitare.

#### Eficacitate și siguranță clinică

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

Ibuprofenul inhibă sinteza prostaglandinelor renale. La pacienții cu funcție renală normală acest efect nu are semnificație deosebită. La pacienții cu insuficiență renală cronică, insuficiență cardiacă sau hepatică decompensată și afecțiuni care implică modificări ale volumului plasmatic, inhibarea sintezei

de prostaglandine poate conduce la insuficiență renală acută, retenție de lichide și insuficiență cardiacă (vezi pct. 4.3).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### ***Absorbție***

Ibuprofen este absorbit rapid din tractul gastro-intestinal având o biodisponibilitate de 80-90%. Concentrațiile serice maxime sunt atinse în decurs de o oră până la două ore după administrarea formelor farmaceutice cu eliberare imediată. Brufen Retard comprimate cu eliberare prelungită determină eliberarea treptată a substanței active, care este astfel eliberată mai încet în comparație cu formele cu eliberare imediată și are o valoare mai scăzută a concentrației plasmatice maxime care este atinsă la aproximativ trei ore după administrare. Faza de absorbție susținută determină valori plasmatice prelungite de ibuprofen în cadrul circulației sistemice. Astfel, este suficient să se administreze Brufen Retard o dată pe zi.

Profilul farmacocinetic a două comprimate de Brufen Retard, în comparație cu cel al comprimatelor cu eliberare imediată de 400 mg administrate de patru ori pe zi, a demonstrat că forma cu eliberare prelungită a redus diferența între concentrația maximă și cea minimă a comprimatelor cu eliberare imediată și a avut ca rezultat valori plasmatice medii mai mari la 5, 10, 15 și 24 de ore. Comparativ cu comprimatele cu eliberare imediată, aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) pentru comprimatele cu eliberare prelungită a fost similară.

Studiile au arătat că alimentele nu afectează considerabil biodisponibilitatea totală.

### ***Distribuție***

Ibuprofenul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (99%). Ibuprofenul are un volum mic de distribuție, de aproximativ 0,12-0,2 l/kg la adulți.

### ***Metabolizare***

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

### ***Eliminare***

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

## ***Grupe speciale de pacienți***

### ***Vârstnici***

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

### ***Copii și adolescenți***

Brufen Retard nu este recomandat copiilor sub 12 ani.

### ***Insuficiență renală***

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

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

#### *Insuficiență hepatică*

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

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

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

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

## **6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Interiorul comprimatului*

Gumă Xantan  
Povidonă  
Acid stearic  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

#### *Învelișul comprimatului*

Talc  
Hipromeloză  
Dioxid de titan

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Cutie cu blistere: A se păstra la temperaturi sub 25°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Flaconul din plastic PEĪD: A se păstra la temperaturi sub 25°C. A se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 30 de comprimate cu eliberare prelungită în blistere din PVC-PVdC/Al.

Flacon PEĪD cu capac din polipropilenă cu 100 de comprimate cu eliberare prelungită.

Este posibil ca nu toate ambalajele să fie comercializate.

**6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale.

**7 DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**8 NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

7461/2015/01-02

**9 DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2015

**10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2022

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