

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Calmolin Arena 400 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține 400 mg ibuprofen.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 88,60 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsule gelatinoase de formă cilindrică, nr. 00, cu corp de culoare albă opac și cap de culoare roșie opac, care conțin o pulbere omogenă, de culoare aproape albă.

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

Reacțiile adverse pot fi reduse la minim utilizând cea mai mică doză eficace, pentru cea mai scurtă durată necesară pentru controlul simptomatologiei (vezi pct. 4.4).

Acest medicament este destinat numai pentru utilizarea de scurtă durată, nu mai mult de 7 zile. Dacă simptomele persistă sau se agravează trebuie să vă adresați medicului.

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 12 ani: doza inițială recomandată este de 400 mg ibuprofen (o capsulă Calmolin Arena), administrată la intervale de 4-6 ore. Dacă durerea sau febra nu se ameliorează, se pot administra 400 mg ibuprofen, fără a depăși, însă, 1200 mg ibuprofen (3 capsule Calmolin Arena) în 24 ore.

Capsulele se înghit întregi, cu un pahar cu apă, preferabil după masă.

Copii cu vârsta sub 12 ani: nu se recomandă administrarea capsulelor la copii cu vârsta sub 12 ani.

Pacienți vârstnici: nu este necesară ajustarea dozelor. Dacă funcția renală sau hepatică este afectată, doza trebuie stabilită individual.

Insuficiență renală

Nu este necesară reducerea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (pentru pacienți cu insuficiență renală severă, vezi pct. 4.3).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară reducerea dozei pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (pentru pacienți cu insuficiență hepatică severă, vezi pct. 4.3).

Tratamentul cu Calmolin Arena trebuie întrerupt dacă:

- temperatura continuă să crească sau febra persistă mai mult de 3 zile;
- durerea se agravează sau durează mai mult de 10 zile.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la ibuprofen sau la oricare dintre excipienții
- 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 ulcerații sau hemoragii dovedite)
- insuficiență hepatică sau renală severă
- insuficiență cardiacă severă (Clasa IV clasificarea NYHA)
- ultimul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6)
- deshidratare semnificativă (determinată de vărsături, diaree sau consum insuficient de lichide)
- hemoragie cerebrovasculară sau altă hemoragie activă
- tulburări ale hematopoiezei de origine neprecizată
- copii cu vârsta sub 12 ani.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Ibuprofenul 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;
- deficite de coagulare a sângelui;
- alergii, febra fânului, congestie cronică a mucoasei nazale, vegetații adenoidice, boală respiratorie obstructivă cronică sau astm bronșic;
- imediat după intervenții chirurgicale majore.

Hemoragie, ulceratie și perforatie gastro-intestinală

Hemoragia, ulceratia sau perforatia 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, ulceratie sau perforatie 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 perforatie (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 ulceratie sau hemoragie, cum sunt corticosteroizii orali, anticoagulantele de tipul warfarinei sau heparinei, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei sau medicamentele antiagregante antiplachetare, cum este acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).

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

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).

Vârstnici

Vârstnicii 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 pe zi) poate fi asociată cu o ușoară creștere a riscului de apariție a unor evenimente trombotice arteriale (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral). În general, studiile epidemiologice nu sugerează că administrarea de doze mici de ibuprofen (de exemplu, ≤ 1200 mg pe zi) este asociată cu un risc crescut de evenimente trombotice arteriale.

La pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată terapeutic, insuficiență cardiacă congestivă (clasele II-III clasificare NYHA), boală cardiacă ischemică stabilizată terapeutic, boala arterială periferică și/sau boală vasculară cerebrală, tratamentul cu ibuprofen trebuie instituit numai după o atentă analiză și trebuie evitată utilizarea de doze mari (2400 mg pe zi).

De asemenea, înainte de inițierea tratamentului de lungă durată la pacienții cu factori de risc pentru evenimente cardiovasculare (de exemplu, hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumători), trebuie efectuată o analiză atentă, în special dacă sunt necesare doze mari de ibuprofen (2400 mg pe zi).

Reacții cutanate

Reacții cutanate grave, unele dintre ele letale, incluzând dermatita exfoliativă, sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică, au fost raportate, foarte rar, în asociere cu utilizarea de AINS (vezi pct. 4.8). Se pare că pacienții prezintă un risc mai mare de apariție a acestor reacții, în faza inițială a terapiei, debutul reacției apărând în majoritatea cazurilor în decursul primei luni de tratament. Tratamentul cu ibuprofen trebuie întrerupt la prima apariție a unei erupții cutanate tranzitorii, a unor leziuni mucoase sau a oricărui semn de hipersensibilitate.

Efect renal

Ibuprofenul poate determina retenție de sodiu, potasiu și lichid la pacienții care nu au prezentat anterior tulburări renale din cauza efectului acestui medicament asupra perfuziei renale. La pacienții predispuși, acesta poate determina edeme sau poate duce chiar la insuficiență cardiacă sau hipertensiune arterială.

Similar altor AINS, administrarea de lungă durată a ibuprofenului a determinat necroză papilară renală și alte modificări renale patologice. Toxicitatea renală a fost constatată, de asemenea, la pacienții la care prostaglandinele renale au un rol compensator în menținerea perfuziei renale normale. La acești pacienți, administrarea de AINS poate determina în primul rând reducerea dependentă de doză a sintezei de prostaglandine și, în al doilea rând, scăderea fluxului sanguin renal, ceea ce poate determina insuficiență renală. Din acest punct de vedere, cel mai mare risc îl au pacienții cu insuficiență renală, insuficiență cardiacă, insuficiență hepatică, vârstnicii și pacienții care utilizează diuretice sau inhibitori ai ECA. În mod normal, simptomele sunt reversibile după întreruperea tratamentului cu AINS.

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.

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

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

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

Ibuprofenul 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.

Calmolin Arena conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Acid acetilsalicilic: în general, administrarea concomitentă de ibuprofen și acid acetilsalicilic nu este recomandată din cauza potențialului crescut de apariție a reacțiilor adverse.

Datele experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba competitiv efectul dozelor mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare, atunci când sunt administrate concomitent. Deși există incertitudini în ceea ce privește extrapolarea acestor date la situația clinică, nu poate fi exclusă posibilitatea ca tratamentul regulat, prelungit cu ibuprofen să reducă efectul cardioprotector al acidului acetilsalicilic. Se consideră că utilizarea ocazională de ibuprofen nu poate avea vreun efect relevant clinic (vezi pct. 5.1).

Alte AINS: pe baza 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 pot să apară anumite interacțiuni metabolice, având ca rezultat scăderea clearance-ului metotrexatului. Administrarea ibuprofenului în decurs de 24 ore înainte de sau după administrarea de metotrexat poate duce la o concentrație plasmatică crescută 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 în cazul unui tratament cu doze mici de metotrexat trebuie evaluat, în special la pacienții cu funcție renală afectată. În cazul administrării concomitente, trebuie monitorizată funcția renală.

Moclobemidă: crește efectul ibuprofenului.

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

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

Diuretice și antihipertensive: diureticele și inhibitorii ECA pot crește nefrotoxicitatea AINS. AINS pot reduce efectul diureticelor și al antihipertensivelor, inclusiv al inhibitorilor ECA și al beta-blocantelor. La pacienții cu funcție renală redusă (de exemplu, pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcție renală redusă), administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui antagonist de angiotensină II cu un inhibitor de ciclooxigenază poate duce la deteriorarea suplimentară a funcției rinichilor, până la insuficiență renală acută. În mod normal, aceasta este reversibilă. Prin urmare, o astfel de administrare concomitentă 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 concomitente, trebuie luată în considerare monitorizarea periodică a parametrilor funcției renale. Administrarea concomitentă de ibuprofen și diuretice care economisesc potasiu sau inhibitori ai ECA poate determina hiperkaliemie. Este necesară monitorizarea atentă a kaliemiei.

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

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

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

Ciclosporină: riscul de afectare renală indus de ciclosporină crește în cazul administrării concomitente cu anumite AINS. Acest efect nu poate fi exclus nici pentru administrarea concomitentă de ciclosporină cu ibuprofen.

Colestiramină: tratamentul concomitent cu colestiramină și ibuprofen duce 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 și HIV pozitiv care urmează tratament concomitent cu zidovudină și ibuprofen. Pe durata administrării concomitente de zidovudină și AINS, poate crește riscul de hemotoxicitate. Se recomandă efectuarea hemoleucogramei după 1-2 săptămâni de la inițierea utilizării concomitente.

Ritonavir: poate crește concentrațiile plasmatice ale AINS.

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

Probenecid sau sulfînpirazonă: poate întârzia eliminarea ibuprofenului. Activitatea uricazică a acestor substanțe este redusă.

Antibiotice chinolone: pacienții tratați concomitent cu 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.

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

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

Alcool etilic, 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 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, ibuprofenul nu trebuie administrat, cu excepția cazului în care este absolut necesar. Dacă ibuprofenul 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 timpul trimestrului trei 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, ibuprofenul este contraindicat în timpul ultimului trimestru de sarcină.

Alăptare

La om, ibuprofenul este excretat în lapte, 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. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu ibuprofen la femeile care au dificultăți în a rămâne gravide sau care sunt investigate pentru infertilitate.

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, pot să apară reacții adverse, cum sunt oboseală, somnolență, vertij (raportate ca frecvente) și tulburări de vedere (raportate ca mai puțin frecvente), capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje poate fi afectată. Acest efect este potențat în cazul consumului concomitent de alcool etilic.

4.8 Reacții adverse

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)

Lista cu următoarele reacții adverse include toate reacțiile adverse observate în cursul tratamentului cu ibuprofen, precum și cele înregistrate în cursul tratamentului cu doze mari și pe termen lung la pacienții cu afecțiuni reumatice. Frecvențele menționate, mai puțin frecvențele foarte rare, se referă la tratamentul de scurtă durată, cu doze zilnice de până la 1200 mg ibuprofen în cazul formelor farmaceutice pentru administrarea pe cale orală.

În ceea ce privește următoarele reacții adverse, trebuie menționat faptul că sunt în principal dependente de doză și prezintă variabilitate interindividuală.

Evenimentele adverse cel mai frecvent observate sunt de natură gastro-intestinală. În special la vârstnici, pot să apară ulcere gastro-duodenale, perforații sau hemoragii gastro-intestinale, uneori letale. În urma administrării au fost raportate greață, vărsături, diaree, flatulență, constipație, dispepsie, dureri abdominale, melenă, hematemeză, stomatită ulcerativă, exacerbări ale colitei ulcerative și ale

bolii Crohn. Gastrita a fost observată mai puțin frecvent . În mod special, riscul de apariție a hemoragiilor gastro-intestinale este dependent de dozele utilizate și de durata administrării.

Reacțiile adverse raportate în asociere cu tratamentul cu AINS au fost edemul, hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă.

Studiile clinice sugerează că utilizarea ibuprofenului, în special în doze mari (2400 mg zilnic) poate fi asociată cu o ușoară creștere a riscului de apariție a unor evenimente trombotice arteriale (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.4).

Tulburări cardiace

Foarte rare: palpitații, insuficiență cardiacă, infarct miocardic.

Tulburări hematologice și limfatic

Foarte rare: tulburări ale hematopoezei (anemie, leucopenie, trombocitopenie, pancitopenie, agranulocitoză).

Primele semne pot fi reprezentate de febră, dureri în gât, ulcerații superficiale la nivelul cavității bucale, simptome asemănătoare gripei, apatie severă, epistaxis și hemoragii cutanate.

În tratamentul pe termen lung este necesară verificarea periodică a hemoleucogramei.

Tulburări ale sistemului nervos

Mai puțin frecvente: tulburări ale sistemului nervos central, cum sunt cefalee, amețeli, insomnie, agitație, iritabilitate sau astenie.

Tulburări oculare

Mai puțin frecvente: tulburări de vedere.

Tulburări acustice și vestibulare

Rare: tinitus.

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: tulburări gastro-intestinale, cum sunt pirozis, dureri abdominale, greață, vărsături, meteorism, diaree, constipație și mici hemoragii gastro-intestinale care, în cazuri excepționale, pot determina anemie.

Mai puțin frecvente: ulcere gastro-intestinale, potențial complicate cu hemoragii și perforații.

Stomatită ulcerativă, agravare a colitei și a bolii Crohn, gastrită.

Foarte rare: esofagită, pancreatită, apariția de stricturi intestinale, asemănătoare unor diafragme.

Pacienții trebuie avertizați să întrerupă administrarea medicamentului și să se prezinte imediat la medic în cazul apariției unor dureri severe în etajul abdominal superior sau a melenei sau hematemezei.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Foarte rare: apariția de edeme, în special la pacienții cu hipertensiune arterială sau insuficiență renală, sindrom nefrotic, nefrită interstițială, care pot fi însoțite de insuficiență renală acută.

De asemenea, rar, pot apărea leziuni ale parenchimului renal (necroză papilară) și creșterea concentrațiilor sanguine de acid uric.

De aceea, este necesară monitorizarea periodică a funcției renale.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte rare: reacții buloase, inclusiv sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică.

În cazuri excepționale, pot apărea infecții cutanate severe și complicații ale țesuturilor moi în timpul varicelei (vezi și „Infecții și infestări”).

Infecții și infestări

Foarte rar, au fost descrise cazuri de exacerbare a inflamației din cursul infecțiilor (de exemplu, apariția fasceitei necrozante), care au coincis cu utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene. Acest efect este posibil asociat cu mecanismul de acțiune al antiinflamatoarelor nesteroidiene.

Dacă în cursul tratamentului cu ibuprofen apar sau se agravează semnele unei infecții, se recomandă ca pacientul să se prezinte imediat la medic. Trebuie evaluată indicația de tratament antiinfecțios/antibiotic.

Foarte rar, în cursul tratamentului cu ibuprofen a fost observată apariția semnelor de meningită aseptică, cu redoarea cefei, cefălee, greață, vărsături, febră sau tulburări ale stării de conștiență. Pacienții cu boli autoimune (LES, colagenoze mixte) par predispuși la aceste simptome.

Tulburări vasculare

Foarte rare: hipertensiune arterială.

Tulburări ale sistemului imunitar

Mai puțin frecvente: reacții de hipersensibilitate, cu eritem cutanat tranzitoriu și prurit, precum și crize de astm bronșic (posibil însoțite de scăderea tensiunii arteriale).

Pacientul trebuie instruit ca, în astfel de cazuri, să anunțe imediat un medic și să oprească tratamentul cu ibuprofen.

Foarte rare: reacții generale severe de hipersensibilitate. Acestea se pot manifesta ca edem facial, edem lingual, edem laringian cu constricția căilor respiratorii, detresă respiratorie, tahicardie, scădere a tensiunii arteriale, până la șoc cu potențial letal.

În cazul apariției unuia dintre aceste simptome, posibil chiar de la prima administrare, este necesară asistență medicală de urgență.

Tulburări hepatobiliare

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

Tulburări psihice

Foarte rare: reacții psihotice, depresie.

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

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@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, cefălee, 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,

hipotensiune arterială, depresie respiratorie și cianoză. La pacienții cu astm bronșic, există posibilitatea exacerbării astmului bronșic.

Tratament

Tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale și include menținerea căilor respiratorii libere și monitorizarea semnelor cardiace și vitale până la stabilizarea acestora. Lavajul gastric sau administrarea orală de cărbune activat sunt indicate dacă pacientul se prezintă în decurs de o oră de la ingestia a mai mult de 400 mg per kg corp. Dacă ibuprofenul 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.

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

Datele experimentale sugerează că în cazul administrării concomitente, ibuprofenul poate inhiba competitiv efectul dozelor mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare. Unele studii farmacodinamice arată că administrarea unei doze unice de ibuprofen 400 mg cu 8 ore înainte sau cu 30 minute după administrarea unei doze de acid acetilsalicilic (81 mg) sub forma farmaceutică cu eliberare imediată, a determinat un efect scăzut al acidului acetilsalicilic asupra formării de tromboxan sau agregării plachetare. Deși există incertitudini în ceea ce privește extrapolarea acestor date la situația clinică, nu poate fi exclusă posibilitatea ca tratamentul regulat, prelungit cu ibuprofen să reducă efectul cardioprotector al acidului acetilsalicilic. Se consideră că utilizarea ocazională de ibuprofen nu poate avea vreun efect relevant 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%.

Metabolism

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 farmacologici 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

Conținutul capsulei

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Talc
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Învelișul capsulei

Cap

Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Laurilsulfat de sodiu
Acid acetic glacial
Glicerol
Dioxid de titan (E 171)
Eritrozină (E 127)
Oxid roșu de fer (E 172)
Gelatină

Corp

Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Laurilsulfat de sodiu
Acid acetic glacial
Glicerol
Dioxid de titan (E 171)
Gelatină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 capsule.

Cutie cu 5 blistere din PVC/Al a câte 10 capsule.

Cutie cu 100 blistere din PVC/Al a câte 10 capsule.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Arena Group S.A.

Str. Ștefan Mihăileanu nr. 31, sector 2, București, cod 024022,
România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12920/2020/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2020