

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Brufen 400 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIE CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat conține ibuprofen 400 mg.

Excipienți: lactoză monohidrat 26 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMĂ FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate ovale, de culoare albă,.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Poliartrită reumatoidă, artroză. Dismenoree fără cauză organică. Durere de intensitate ușoară până la moderată. Febră la adulți și adolescenți.

Copii cu vârsta între 6 și 12 ani (>20 kg): durere acută și febră asociată răcelii comune.

Indicațiile pentru copii se aplică numai pentru medicamente care conțin ibuprofen 200 mg.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat cu cea mai mică doză anticipată a fi eficace, care poate fi ulterior ajustată în funcție de răspunsul terapeutic și de apariția oricărei reacții adverse. În tratamentul de lungă durată trebuie să se aibă în vedere administrarea unei doze mici de întreținere.

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

*Adulți și adolescenți (copii cu vârsta de 12 ani și peste)*

*Afecțiuni reumatice*

Un comprimat de 400 mg de trei ori pe zi sau un medicament care conține ibuprofen 600 mg de trei ori pe zi. Trebuie asigurat un interval de cel puțin 4-6 ore între doze. Pentru o ameliorare mai rapidă a redorii matinale, prima doză poate fi administrată în condiții de repaus alimentar. Doza trebuie redusă în caz de insuficiență renală. Doza maximă zilnică este de 2400 mg.

### *Dismenoree*

Un comprimat de 400 mg administrat o dată până la de trei ori pe zi, la nevoie. Trebuie asigurat un interval de cel puțin 4-6 ore între doze. Tratamentul trebuie inițiat la apariția primului semn al tulburărilor menstruale.

*Durere de intensitate ușoară până la moderată:* un medicament care conține ibuprofen 200 mg sau un comprimat de 400 mg, în doză unică sau de trei până la de patru ori pe zi. Trebuie asigurat un interval de cel puțin 4-6 ore între doze. S-a demonstrat că dozele unice care depășesc 400 mg nu au efect analgezic suplimentar.

### *Febră la adulți și adolescenți*

Un medicament care conține ibuprofen 200 mg sau un comprimat de 400 mg o dată până la de trei ori pe zi, după cum este necesar.

### *Copii cu vârsta între 6 și 12 ani (>20 kg)*

#### *Durere acută și febră asociată răcelii comune*

Un medicament care conține ibuprofen 200 mg o dată până la de trei ori pe zi. Trebuie asigurat un interval de cel puțin 4-6 ore între doze.

### *Vârstnici*

La vârstnici, există un risc crescut de apariție a consecințelor grave ale reacțiilor adverse. Dacă este necesară administrarea unui antiinflamator nesteroidian (AINS), trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă pentru cel mai scurt timp posibil. În timpul tratamentului cu un AINS, pacientul trebuie monitorizat regulat pentru observarea eventualelor hemoragii gastro-intestinale. Dacă funcția renală sau hepatică este afectată, doza trebuie stabilită individual.

### *Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală, doza de ibuprofen trebuie administrată cu prudență. Doza trebuie stabilită individual. Doza trebuie menținută la cea mai mică valoare posibilă și funcția renală trebuie monitorizată (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

### *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică, doza trebuie administrată cu prudență. Doza trebuie stabilită individual și trebuie menținută la cea mai mică valoare posibilă (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Brufen comprimate filmate se administrează cu un pahar cu apă. Comprimatele de Brufen trebuie înghițite întregi, fără a fi mestecate, sparte, sfărâmate sau supte, pentru a evita disconfortul de la nivelul gurii și iritația de la nivelul faringelui.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Ulcer gastric sau duodenal activ sau antecedente de ulcer/hemoragii gastro-intestinale recurente (două sau mai multe episoade distincte de ulceratii sau hemoragii dovedite).

Insuficiență hepatică severă.

Insuficiență cardiacă severă.

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

Afecțiuni care determină o tendință crescută de hemoragie. Hemoragii sau perforații gastro-intestinale legate de terapia anterioară cu AINS.

Al treilea trimestru de sarcină.

Din cauza reacțiilor încrucișate, Brufen nu trebuie administrat pacienților care au avut simptome de astm bronșic, rinită sau urticarie după utilizarea acidului acetilsalicilic sau a altor AINS.

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

##### Precauții generale

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).

Similar altor AINS, ibuprofenul poate masca semnele unei infecții.

Există unele dovezi care arată că medicamentele care inhibă ciclooxigenaza/sinteza prostaglandinei pot determina tulburări ale fertilității la femei printr-un efect asupra ovulației. Acest efect este reversibil după întreruperea tratamentului.

Comprimatele filmate de Brufen conțin lactoză monohidrat și nu trebuie administrate pacienților cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză.

##### Efecte cardiovasculare

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

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea ibuprofenului, în special în doze mari (2400 mg pe zi) și în tratamentul de lungă durată, se poate asocia cu un risc ușor crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral). În general, studiile epidemiologice nu sugerează că o doză mai mică de ibuprofen (de exemplu, ≤ 1200 mg pe zi) se asociază cu un risc crescut de infarct miocardic.

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

Este necesară prudență în cazul în care sunt tratați pacienți cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă, deoarece au fost raportate cazuri de retenție lichidiană și edeme asociate tratamentului cu AINS.

##### Hemoragie, ulceratie și perforatie gastro-intestinală

Există o strânsă legătură între doza administrată și hemoragia gastro-intestinală severă. Trebuie evitată administrarea concomitentă de ibuprofen cu alte AINS, inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei-2 (COX-2).

Vârstnicii, când sunt tratați cu un AINS, prezintă un risc mai mare de apariție a reacțiilor adverse, în special a hemoragiei și perforației gastro-intestinale, care pot fi letale.

Hemoragia, ulceratia și perforatia gastro-intestinală potențial letale au fost raportate ca fiind în legătură cu tratamentul cu toate tipurile de AINS și au apărut în orice moment al tratamentului, cu sau fără simptome de alarmare sau antecedente de evenimente gastro-intestinale severe.

Riscul apariției hemoragiei, ulceratiei sau perforației gastro-intestinale este mai mare la doze crescute de AINS la pacienții cu ulcer în antecedente, în special dacă a fost complicat cu hemoragie sau

perforație (vezi pct. 4.3) și la vârstnici. Pacienții care prezintă factorii de risc menționați anterior trebuie să înceapă tratamentul cu cea mai mică doză posibilă.

La acești pacienți și, de asemenea, la pacienții care urmează tratament cu doze mici de acid acetilsalicilic sau alte medicamente care pot determina creșterea riscului de apariție a reacțiilor adverse 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 reacții adverse gastro-intestinale, în special vârstnicii, trebuie avertizați să urmărească orice simptome abdominale neobișnuite (în special hemoragia gastro-intestinală), cu precădere la inițierea tratamentului și, în cazul în care apar astfel de simptome, să solicite ajutor medical.

Este necesară prudență la pacienții cărora li se administrează tratament concomitent cu medicamente care pot crește riscul apariției ulcerăției sau hemoragiei, cum sunt corticosteroizii orali, anticoagulatele de tipul warfarinei, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei sau medicamentele antiagregante plachetare, cum este acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).

Tratamentul cu ibuprofen trebuie întrerupt dacă pacientul prezintă hemoragie sau ulcerăție gastro-intestinală.

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

#### Efecte renale

Trebuie manifestată prudență la pacienții deshidratați.

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.

Pacienții cu tulburări gastro-intestinale, lupus eritematos sistemic, tulburări hematologice și de coagulare și astm bronșic trebuie tratați cu prudență și trebuie monitorizați atent în timpul tratamentului cu AINS, deoarece afecțiunile preexistente pot fi exacerbate de către AINS.

#### Efecte hematologice

Ibuprofen poate inhiba agregarea plachetară, având drept rezultat prelungirea timpului de sângerare.

#### Tulburări respiratorii

La pacienții cu astm bronșic sau afecțiuni alergice prezente sau în antecedente, bronhospasmul poate fi accentuat.

#### 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). Cel mai mare risc de apariție a acestor reacții este la inițierea tratamentului, majoritatea cazurilor apărând în prima lună de tratament. Tratamentul cu ibuprofen trebuie întrerupt la apariția primelor semne de erupție cutanată tranzitorie, leziuni ale mucoasei sau alte semne de hipersensibilitate.

### Meningita aseptică

În cazuri rare, s-a observat meningită aseptică la pacienții tratați cu ibuprofen.

Deși este mai probabil să apară la pacienții cu lupus eritematos sistemic și cu boli ale țesutului conjunctiv asociate, totuși această afecțiune s-a raportat la pacienți care nu aveau o afecțiune cronică subiacentă.

În cazuri excepționale, varicela se poate afla la originea unor complicații ale infecțiilor grave cutanate sau ale țesutului subcutanat.

Până în prezent, nu poate fi eliminat rolul AINS în agravarea acestor simptome. Astfel, este recomandată evitarea utilizării Brufen în cazul varicelei.

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

*Trebuie evitate următoarele utilizări concomitente cu Brufen:*

*Grupa dicumarolului:* AINS pot crește efectul anticoagulantelor de tipul warfarinei. Studii experimentale indică faptul că ibuprofenul potențează efectele warfarinei asupra timpului de sângerare. AINS și medicamentele din grupa dicumarolului sunt metabolizate de aceeași enzimă, CYP2C9.

*Medicamente antiagregante plachetare:* AINS nu trebuie asociate cu medicamente antiagregante plachetare cum este ticlopidina din cauza riscului de efect aditiv la nivelul inhibării funcției plachetare (vezi mai jos).

*Metotrexat:* AINS inhibă secreția tubulară renală a metotrexatului și, ca rezultat pot, de asemenea, să apară unele interacțiuni metabolice cu scăderea clearance-ului metotrexatului. Astfel, în cazul tratamentului cu metotrexat în doze mari, trebuie evitată întotdeauna prescrierea AINS (vezi mai jos).

*Acid acetilsalicilic:* asocierea acidului acetilsalicilic cu alte AINS trebuie evitată din cauza creșterii riscului de sângerare.

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

*Glicozide cardiotonice:* AINS pot exacerba insuficiența cardiacă, pot reduce rata de filtrare glomerulară și cresc concentrațiile plasmatice ale glicozidelor cardiotonice (de exemplu digoxină).

*Mifepristonă:* teoretic, poate să apară o scădere a eficacității medicamentului ca urmare a proprietăților antiprostaglandinice a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv a acidului acetilsalicilic. Dovezi limitate sugerează faptul că administrarea concomitentă de AINS în ziua în care se administrează prostaglandină, nu influențează defavorabil efectele mifepristonei sau a prostaglandinei asupra maturării colului uterin sau a contractilității uterine și nu reduce eficacitatea clinică a medicamentelor utilizate pentru întreruperea sarcinii.

*Sulfoniluree:* rar, au fost raportate cazuri de hipoglicemie la pacienți care utilizează ibuprofen concomitent cu sulfoniluree

*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.

*Următoarele medicamente utilizate concomitent cu Brufen pot necesita ajustarea dozei:*

AINS pot reduce efectul diureticelor și al altor medicamente antihipertensive.

AINS pot reduce excreția aminoglicozidelor. *Copii*: este necesară prudență în timpul tratamentului concomitent cu ibuprofen și aminoglicozide.

*Litiu*: ibuprofenul reduce clearance-ul renal al litiului și, prin urmare, concentrația serică a litiului poate să crească. Asocierea trebuie evitată cu excepția cazului în care pot fi efectuate verificări frecvente ale litiului seric și este posibilă o reducere a dozei de litiu.

#### *Inhibitori ai ECA și antagoniști ai angiotensinei II*

Există un risc crescut de insuficiență renală acută, de regulă reversibilă, la pacienții cu deteriorarea funcției renale (de exemplu, pacienți deshidratați și/sau vârstnici) când tratamentul cu inhibitori ai ECA sau antagoniști ai angiotensinei II este administrat concomitent cu AINS, inclusiv cu inhibitori selectivi de ciclooxigenază-2. Prin urmare, administrarea concomitentă trebuie făcută cu prudență la pacienții cu tulburări renale, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați corespunzător și trebuie luată în considerare o verificare a funcției renale după inițierea tratamentului concomitent și, de asemenea, în timpul tratamentului la intervale regulate (vezi pct. 4.4).

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

#### *Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)*

Atât ISRS, cât și AINS au drept rezultat o creștere a riscului de apariție a hemoragiilor, de exemplu de la nivelul tractului gastro-intestinal. Acest risc este crescut în cazul tratamentului concomitent. Mecanismul poate fi posibil corelat cu reducerea captării serotoninei la nivelul plachetelor (vezi pct. 4.4).

*Ciclosporină*: se consideră că administrarea concomitentă a AINS cu ciclosporina poate să crească riscul de nefrotoxicitate, ca urmare a scăderii sintezei de prostaciclina la nivelul rinichilor. În consecință, în cazul tratamentului concomitent, funcția renală trebuie monitorizată atent.

*Captopril*: studii experimentale indică faptul că ibuprofenul contracarează efectul captoprilului asupra excreției sodiului.

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

*Tiazide, diuretice tiazidice înrudite și diuretice de ansă*: AINS pot contracara efectul diuretic al furosemidei și bumetanidei, posibil prin inhibiția sintezei prostaglandinei. De asemenea, pot contracara efectul antihipertensiv al tiazidelor.

*Tacrolimus*: se consideră că administrarea concomitentă a AINS și tacrolimus poate să crească riscul de nefrotoxicitate datorită scăderii sintezei prostaciclinei la nivelul rinichilor. În consecință, în cazul tratamentului concomitent, funcția renală trebuie monitorizată atent.

*Metotrexat*: de asemenea, riscul unei interacțiuni potențiale între un AINS și metotrexat trebuie luat în considerare în cazul tratamentului cu metotrexat în doză mică, în special la pacienții cu disfuncție renală. Ori de câte ori se administrează tratament concomitent, funcția renală trebuie monitorizată. Este necesară prudență dacă atât un AINS cât și metotrexatul sunt administrate în decurs de 24 de ore, deoarece concentrația plasmatică a metotrexatului poate crește, având drept rezultat creșterea toxicității (vezi mai sus).

*Corticosteroizi*: tratamentul concomitent este asociat cu o creștere a riscului de ulcerare sau hemoragie gastro-intestinală.

*Medicamente antiagreganteplachetare*: creșterea riscului de hemoragie gastro-intestinală (vezi mai sus).

*Inhibitori ai CYP2C9*: utilizare concomitentă de ibuprofen cu inhibitori ai CYP2C9 poate crește expunerea la ibuprofen (substrat pentru CYP2C9). Într-un studiu cu voriconazol și fluconazol (inhibitori ai CYP2C9), s-a arătat o creștere a expunerii la S(+) ibuprofen- cu aproximativ 80 până la 100%. Trebuie luată în considerare o reducere a dozei de ibuprofen când se administrează concomitent inhibitori puternici ai CYP2C9, în special când se administrează doze mari de ibuprofen cu voriconazol sau fluconazol.

Studiile privind interacțiunea cu alte medicamente au fost efectuate numai la adulți.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcină și alăptare**

##### *Sarcină*

Inhibarea sintezei prostaglandinei poate avea o influență negativă asupra sarcinii și/sau a dezvoltării embrionare/fetale. Datele din studiile epidemiologice sugerează o creștere a riscului de avort spontan și de malformații cardiace și de gastroschizis după administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandină la începutul sarcinii. Riscul absolut de malformații cardiovasculare a crescut de la mai puțin de 1% la aproximativ 1,5%. Se presupune că riscul crește în raport cu doza și cu durata tratamentului. La animale, s-a demonstrat că 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 expuse la un inhibitor al sintezei de prostaglandină în timpul organogenezei a fost raportată creșterea incidenței diverselor malformații, inclusiv cardiovasculare. În timpul primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină, Brufen nu trebuie utilizat decât dacă este absolut necesar. Dacă Brufen este utilizat de o femeie care încearcă să rămână gravidă sau de o femeie în primul și în al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie să fie cât mai mică și durata tratamentului să fie cât mai scurtă posibil.

În timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină, toți inhibitorii sintezei de prostaglandine 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.

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

- prelungirea timpului de sângerare;
- inhibarea contracțiilor uterine, având ca rezultat întârzierea sau prelungirea travaliului.

În consecință, Brufen este contraindicat în ultimul 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.

##### *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**

După tratamentul cu ibuprofen, timpul de reacție a anumitor pacienți poate fi afectat. Acest lucru trebuie luat în considerare când este necesară vigilență sporită, de exemplu când se conduce un vehicul.

## 4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt asociate, în principal, cu efectul farmacologic al ibuprofenului asupra sintezei de prostaglandieă. Cele mai frecvente reacții adverse sunt dispepsia și diareea, care apar, conform estimărilor, la aproximativ 10–30% dintre pacienții tratați.

Evenimentele adverse cel puțin posibil asociate cu administrarea ibuprofen sunt prezentate în funcție de aparate, sisteme și organe și frecvență utilizând convenția MedDRA. Se utilizează următoarele grupe 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 ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Rinită
	Rare	Meningită aseptică
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente	Leucopenie, agranulocitoză trombocitopenie, anemie aplastică și anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului imunitar	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	Tulburări de vedere
	Rare	Neuropatie optică toxică
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Tulburări de auz
	Rare	Tinitus, vertij
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Astm bronșic, bronhospasm, dispnee
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Dispepsie, diaree, greață, vărsături, durere abdominală, flatulență, constipație, melenă, hematemeză, hemoragie gastro-intestinală
	Mai puțin frecvente	Gastrită, ulcer duodenal, ulcer gastric, ulcerații ale cavității bucal, perforații gastro-intestinale e
	Foarte rare	Pancreatită
	Frecvență necunoscută	Colită și boală Crohn
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Hepatită, icter, funcție hepatică deteriorată
	Rare	Leziuni hepatice
	Foarte rare	Insuficiență hepatică
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
	Mai puțin frecvente	Urticarie, prurit, purpură, angioedem, reacție de fotosensibilitate
	Foarte rare	Dermatoză buloasă, inclusiv sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică și eritem polimorf



Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Nefrită interstițială, sindrom nefrotic și, insuficiență renală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Fatigabilitate
	Rare	Edem

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează faptul că utilizarea unor AINS (în special în doze mari și de lungă durată) pot fi asociate cu o creștere ușoară a riscului de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral, vezi pct. 4.4).

În special la vârstnici, ulcerele, perforația sau hemoragia gastro-intestinală pot fi uneori letale (vezi pct. 4.4).

Ibuprofenul poate determina prelungirea timpului de sângerare prin inhibarea reversibilă a agregării plachetare.

În majoritatea cazurilor în care a fost raportată meningita aseptică, au existat anumite forme de boală autoimună subiacentă (în special, lupus eritematos sistemic și boala țesutului conjunctiv asociate).

Au fost raportate cazuri de edem, hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă, precum și agravarea colitei ulceroase și a bolii Crohn în asociere cu tratamentul cu AINS.

În cazuri excepționale, în timpul varicelei, au apărut complicații grave infecțioase cutanate și ale țesutului subcutanat.

#### 4.9 Supradozaj

##### *Toxicitate*

Risc de apariție a simptomelor la doze >80–100 mg/kg. La doze >200 mg/kg există riscul de apariție a simptomelor severe, deși cu variabilitate considerabilă de la o persoană la altă. O doză de 560 mg/kg la un copil cu vârsta de 15 luni a determinat intoxicație severă, o doză de 3,2 g la un copil cu vârsta de 6 ani a determinat intoxicație moderată, o doză de 2,8–4 g la un copil cu vârsta de 1½ ani și de 6 g la un copil cu vârsta de 6 ani au determinat intoxicație severă, o doză de 8 g la un adult a determinat intoxicație moderată și >20 g la un adult a determinat intoxicație foarte severă. O doză de 8 g administrată la un copil cu vârsta de 16 ani a determinat tulburări renale, iar la un adolescent, o doză de 12 g utilizată concomitent cu alcool etilic, a determinat necroză tubulară acută.

##### *Simptome*

Simptomele principale sunt cele de la nivelul tractului gastro-intestinal, de exemplu greață, dureri abdominale, vărsături (posibil cu striuri sanguinolente) și cefalee, tinitus, confuzie și nistagmus. La doze mari, au apărut pierderea cunoștinței, convulsii (în principal la copii). Pot apărea bradicardie, scădere a tensiunii arteriale. Pot apărea acidoză metabolică, hipernatremie, tulburări renale, hematurie. Posibil pot apărea tulburări hepatice. Ocazional au fost raportate cazuri de hipotermie și sindrom de detresă respiratorie acută.

##### *Tratament*

Dacă sunt justificate, se recomandă spălături gastrice, administrare de cărbune activat. În cazul tulburărilor gastro-intestinale, se recomandă medicamente antiacide. În caz de hipotensiune arterială, se recomandă administrare intravenoasă de lichide și, dacă este necesar, suport inotrop. Se recomandă asigurarea unei diureze adecvate. Sunt indicate corectarea tulburărilor hidroelectrolitice și ale echilibrului acido-bazic. De asemenea, se recomandă tratament simptomatic.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Brufen aparține grupului de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Conține derivatul p-izobutil hidrotrop al acidului propionic cu denumirea generică de ibuprofen. Ibuprofenul are efecte antiinflamatoare, analgezice și antipiretice. Efectul antiinflamator este comparabil cu cel al acidului acetilsalicilic și al indometacinului. Efectul farmacologic al ibuprofenului este asociat, probabil, cu capacitatea sa de a inhiba sinteza de prostaglandinei. Ibuprofenul prelungește timpul de sângerare prin inhibarea reversibilă a agregării plachetare.

Datele experimentale sugerează faptul că ibuprofenul poate inhiba efectul unei doze mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare când aceste două medicamente sunt administrate concomitent. Într-un studiu în care s-a utilizat o doză unică de 400 mg ibuprofen cu 8 ore înainte sau cu 30 de minute după o doză de acid acetilsalicilic cu eliberare imediată (81 mg), a apărut o scădere a efectului ASA asupra formării de tromboxan sau asupra agregării plachetare. Cu toate acestea, limitele acestor date și incertitudinile legate de extrapolarea datelor *ex vivo* la situația clinică, implică faptul că nu se pot trage concluzii clare în legătură cu utilizarea regulată a ibuprofenului și se consideră că este puțin probabil ca utilizarea ocazională de ibuprofen să aibă efecte relevante clinic.

Ibuprofenul inhibă sinteza prostaglandinei la nivel renal. La pacienții cu funcție renală normală, acest efect nu are o importanță deosebită. La pacienții cu insuficiență renală cronică, decompensare cardiacă sau insuficiență hepatică, precum și cu afecțiuni care implică modificări ale volumului plasmatic, inhibarea sintezei de prostaglandină poate determina insuficiență renală acută, retenție de lichide și insuficiență cardiacă. (vezi pct. 4.3.)

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

#### Absorbție

Ibuprofenul este absorbit rapid la nivelul tractului gastro-intestinal cu o biodisponibilitate de 80-90%. Concentrația serică maximă este obținută după o oră până la două ore de la administrare. Dacă medicamentul se administrează împreună cu alimente, concentrația serică maximă este mai mică și se atinge mai lent decât în cazul în care se administrează în condiții de repaus alimentar. Biodisponibilitatea totală nu este influențată considerabil de prezența alimentelor.

#### Distribuție

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

#### Metabolizare

Ibuprofenul este metabolizat rapid la nivel hepatic prin intermediul sistemului enzimatic al citocromului P450, mai ales de către CYP2C9, în doi metaboliți principali inactivi, 2-hidroxiibuprofen și 3-carboxiibuprofen. După administrarea orală a medicamentului, ceva mai puțin de 90% din doza orală de ibuprofen se poate regăsi în urină sub forma metaboliților oxidativi și glucuroconjugatilor acestora. Ibuprofenul se excretă foarte puțin nemodificat în urină.

#### Excreție

Excreția la nivelul rinichilor este rapidă și completă. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 2 ore. Excreția ibuprofenului este completă teoretic la 24 ore după ultima administrare.

## *Grupe speciale de pacienți*

### Vârstnici

În cazul în care nu există nicio deteriorare a funcției renale, se observă doar diferențe mici, ne semnificative clinic ale profilului farmacocinetic și ale excreției renale între pacienții tineri și vârstnici.

### Copii

La copiii cu vârsta de 1 an și peste, expunerea sistemică la ibuprofen după doza stabilită în funcție de greutatea corporală (5 mg/kg până la 10 mg/kg greutate corporală), pare să fie similară cu a adulților. La copiii cu vârsta de 3 luni până la 2,5 ani se pare că volumul de distribuție (l/kg) și clearance-ul ibuprofenului (l/kg/oră) sunt mai mari decât la copiii cu vârsta peste 2,5 ani până la 12 ani.

### Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară, comparativ cu pacienții cu funcția renală normală, s-au raportat creșterea S-ibuprofenului liber, valori mai mari ale ASC pentru S-ibuprofen și creșterea raportului ASC (S/R) enantiomeric.

La pacienții cu insuficiență renală în stadiul final care efectuează ședințe de dializă, valoarea medie a fracțiunii libere de ibuprofen a fost de aproximativ 3%, comparativ cu aproximativ 1% la voluntarii sănătoși. Deteriorarea severă a funcției renale determină acumularea de metaboliți ai ibuprofenului. Nu se cunoaște semnificația acestui efect. Metaboliții pot fi eliminați prin hemodializă (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

### Insuficiență hepatică

Boala hepatică alcoolică cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată nu a determinat o alterare semnificativă a parametrilor farmacocinetici.

La pacienții cu ciroză care au insuficiență hepatică moderată (scor Child Pugh 6-10) și care au utilizat ibuprofen racemic, s-a observat o prelungire a timpului de înjumătățire plasmatică de aproximativ 2 ori și raportul ASC (S/R) enantiomeric a fost semnificativ mai mic comparativ cu cel întâlnit la voluntarii sănătoși, sugerând o afectare a transformării metabolice a R-ibuprofenului în enantiomerul (S-) (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Nu există date preclinice relevante pentru evaluarea siguranței, cu excepția celor care au fost deja luate în considerare în prezentul rezumat al caracteristicilor produsului.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Nucleu:*

Celuloză microcristalină  
Croscarmeloză sodică  
Lactoză monohidrat  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Laurilsulfat de sodiu  
Stearat de magneziu

#### *Film:*

Hipromeloză  
Talc  
Dioxid de titan (E 171)

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister din PVC/Al sau PVC/PVdC/Al: 20, 30, 60 comprimate filmate.

Flacon din PEÎD cu capac din polipropenă: 100 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale privind eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Abbott Scandinavia AB,  
Box 1498, 171 29 Solna,  
Suedia

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

2343/2010/01-0-203-04-05-06-07

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Autorizare-Ianuarie 2010

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Aprilie 2012