

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ibuprofen, 400 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę powlekaną zawiera 400 mg ibuprofenu (*Ibuprofenum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletkę powlekaną zawiera 16 mg laktozy jednowodnej, co odpowiada 15,2 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekaną

Białe tabletkę powlekane w kształcie kapsułki, gładkie po obu stronach.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Bóle różnego pochodzenia o nasileniu słabym do umiarkowanego:

- bóle głowy, np. migrena,
- bóle okolicy krzyżowej,
- bóle zębów, np. po ekstrakcji zębów,
- nerwobóle,
- bóle mięśni i stawów,
- bolesne miesiączkowanie.

Gorączka w przebiegu grypy i przeziębienia.

Produkt leczniczy Ibuprofen jest wskazany do stosowania u osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej oraz z masą ciała od 40 kg.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie należy rozpocząć od podania najmniejszej skutecznej dawki, którą można następnie modyfikować w zależności od reakcji na leczenie i ewentualnych działań niepożądanych.

Dawka 400 mg powinna być zastosowana, jeśli dawka 200 mg jest nieskuteczna. Jest to istotne zwłaszcza w przypadku pacjentów o niskiej masie ciała.

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej oraz z masą ciała od 40 kg:

1 tabletkę co 4 - 6 godzin. Odstęp między dawkami powinien wynosić co najmniej 4 godziny. Nie należy przekraczać całkowitej dawki 1200 mg ibuprofenu (3 tabletki) w ciągu 24 godzin.

Działania niepożądane można ograniczyć, stosując najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów (patrz punkt 4.4).

Należy zasięgnąć porady lekarza, jeśli podawanie produktu leczniczego jest konieczne przez więcej niż 3 dni, objawy ulegają nasileniu lub pojawiają się nowe, dodatkowe objawy.

Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku występuje zwiększone ryzyko ciężkich następstw działań niepożądanych. Jeśli podanie produktu leczniczego z grupy NLPZ (niesteroidowych leków przeciwzapalnych) uważa się za konieczne, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez możliwie najkrótszy okres. W czasie stosowania produktów leczniczych z grupy NLPZ pacjent powinien być poddawany regularnej obserwacji w kierunku krwawienia z przewodu pokarmowego. W przypadku zaburzeń czynności nerek lub wątroby, należy indywidualnie ustalać dawkowanie.

Zaburzenia czynności nerek

Należy zachować ostrożność, ustalając dawkowanie ibuprofenu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dawkowanie należy ustalać indywidualnie. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę i monitorować czynność nerek (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność, ustalając dawkowanie ibuprofenu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Dawkowanie należy ustalać indywidualnie. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę i monitorować czynność nerek (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

W celu osiągnięcia szybszego rozpoczęcia działania produktu można przyjąć dawkę na czczo. Osobom z wrażliwym żołądkiem zaleca się przyjmowanie ibuprofenu podczas posiłków. Produkt leczniczy Ibutrixen 400 mg należy przyjmować ze szklanką wody. Tabletki Ibutrixen 400 mg należy połykać w całości i nie należy ich żuć, łamać, kruszyć ani ssać, aby uniknąć dyskomfortu w jamie ustnej i podrażnienia gardła.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, nawracające owrzodzenie lub krwawienie z przewodu pokarmowego w wywiadzie (dwa lub więcej ewidentne epizody rozpoznanego owrzodzenia lub krwawienia).

Ciężka niewydolność wątroby.

Ciężka niewydolność serca (klasa IV wg NYHA).

Ciężka niewydolność nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej poniżej 30 mL/minutę).

Stany patologiczne związane ze zwiększeniem skłonności do krwawień.

Krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforacja związane z uprzednim stosowaniem NLPZ.

Trzeci trymestr ciąży.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat lub u pacjentów z masą ciała poniżej 40 kg.

Ze względu na krzyżowe reakcje nadwrażliwości, nie należy podawać produktu Ibutrixen pacjentom, u których po zastosowaniu kwasu acetylosalicylowego lub innego leku z grupy NLPZ wystąpiły objawy astmy, nieżyty nosa lub pokrzywki.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia ogólne

Przyjmowanie produktu leczniczego w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do opanowania objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.2 oraz działanie na przewód pokarmowy i układ krążenia poniżej).

Jak w przypadku innych NLPZ, ibuprofen może maskować objawy zakażenia.

Po długotrwałym stosowaniu leków przeciwbólowych mogą wystąpić bóle głowy, których nie należy leczyć większymi dawkami leków przeciwbólowych.

Po jednoczesnym przyjmowaniu NLPZ i spożywaniu alkoholu mogą nasilić się działania niepożądane związane z przyjmowaniem substancji czynnej, zwłaszcza te związane z przewodem pokarmowym i ośrodkowym układem nerwowym.

Istnieją dowody, że produkty lecznicze, które hamują cyklooksygenazę/syntezę prostaglandyn, mogą powodować zaburzenia płodności u kobiet przez wpływ na owulację. Działanie to ustępuje po zakończeniu leczenia.

Zaburzenia naczyniowe

Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) łagodną lub umiarkowaną niewydolnością serca w wywiadzie należy dokładnie obserwować i jeśli to konieczne wydawać właściwe zalecenia, ponieważ w związku z leczeniem NLPZ zgłaszano zatrzymanie płynów w organizmie i obrzęki.

Badania kliniczne wskazują, że stosowanie ibuprofenu, zwłaszcza w dużej dawce (2400 mg na dobę), może być związane z niewielkim wzrostem ryzyka wystąpienia tętniczych incydentów zatorowo-zakrzepowych (na przykład zawału mięśnia sercowego lub udaru). W ujęciu ogólnym badania epidemiologiczne nie wskazują, że przyjmowanie ibuprofenu w małych dawkach (np. ≤ 1200 mg na dobę) jest związane ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia tętniczych incydentów zakrzepowo-zatorowych.

W przypadku pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca (NYHA II-III), rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca, chorobą naczyń obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgowych, leczenie ibuprofenem należy stosować po jego starannym rozważeniu, przy czym należy unikać stosowania w dużych dawkach (2400 mg na dobę). Należy także starannie rozważyć włączenie długotrwałego leczenia pacjentów, u których występują czynniki ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych (nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu), zwłaszcza jeśli wymagane są duże dawki ibuprofenu (2400 mg na dobę).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) niewydolnością serca w wywiadzie, ponieważ stosowanie leków z grupy NLPZ powodowało zatrzymanie płynów w organizmie i obrzęki.

Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie i perforacja

Występuje istotny związek między wielkością dawki, a ciężkim krwawieniem z przewodu pokarmowego. Należy unikać równoczesnego stosowania ibuprofenu i innych NLPZ, w tym selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy-2 (COX-2).

Ryzyko działań niepożądanych podczas leczenia NLPZ, zwłaszcza krwawienie z przewodu pokarmowego i perforacji, które mogą spowodować zgon, jest większe u pacjentów w podeszłym wieku.

Zagrażające zgonem krwawienie, owrzodzenie i perforację przewodu pokarmowego stwierdzano w związku ze stosowaniem wszystkich produktów leczniczych z grupy NLPZ. Występowały one w różnym czasie podczas leczenia, z objawami ostrzegawczymi lub wcześniejszymi epizodami ciężkich działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego lub bez takich objawów i działań niepożądanych.

Ryzyko krwawienia, owrzodzenia lub perforacji przewodu pokarmowego zwiększa się, gdy stosuje się większe dawki NLPZ u pacjentów z owrzodzeniem w wywiadzie, zwłaszcza powikłanym krwawieniem lub perforacją (patrz punkt 4.3) oraz u osób w podeszłym wieku. W przypadku występowania takich czynników ryzyka, pacjenci powinni rozpoczynać leczenie od stosowania możliwie najmniejszej dawki.

U tych pacjentów, a także u pacjentów przyjmujących regularnie kwas acetylosalicylowy w małych dawkach lub inne leki, które mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego (patrz poniżej i punkt 4.5), należy rozważyć stosowanie leków działających osłonowo na błonę śluzową (np. mizoprostol lub inhibitory pompy protonowej).

Pacjentów, u których wystąpiły w wywiadzie działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego, zwłaszcza osoby w podeszłym wieku, należy poinformować, aby miały na uwadze możliwość wystąpienia nietypowych objawów brzusznych (zwłaszcza krwawienia z przewodu pokarmowego) szczególnie w początkowym okresie leczenia i zgłosiły się do lekarza, jeśli takie objawy wystąpią.

Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko owrzodzenia lub krwawienia, takie jak stosowane doustnie kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny lub leki hamujące agregację płytek krwi, takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

Leczenie ibuprofenem należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpi krwawienie z przewodu pokarmowego lub jego owrzodzenie.

Należy zachować ostrożność, podając NLPZ pacjentom z chorobą przewodu pokarmowego w wywiadzie, np. z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna, ponieważ objawy mogą ulec nasileniu (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia nerek

Należy zachować ostrożność u pacjentów odwodnionych. Istnieje ryzyko uszkodzenia nerek zwłaszcza u odwodnionej młodzieży i pacjentów w podeszłym wieku.

Jak w przypadku innych NLPZ, długotrwałe stosowanie ibuprofenu powodowało martwicę brodawek nerkowych i inne patologiczne zmiany w nerce. Działanie toksyczne na nerki obserwowano również u pacjentów, u których prostaglandyny nerkowe odgrywają rolę kompensacyjną w utrzymaniu prawidłowej perfuzji nerek. U tych pacjentów, podawanie NLPZ może spowodować zależne od dawki zmniejszenie wytwarzania prostaglandyn oraz, wtórnie, zmniejszenie miejscowego przepływu krwi w nerkach, co może doprowadzić do niewydolności nerek. Najbardziej zagrożeni są pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, niewydolnością serca, zaburzeniami czynności wątroby, w podeszłym wieku oraz przyjmujący leki moczopędne lub inhibitory konwertazy angiotensyny. Objawy zazwyczaj ustępują po odstawieniu produktów leczniczych z grupy NLPZ.

U pacjentów z zaburzeniami nerek, wątroby lub serca stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez możliwie najkrótszy czas i kontrolować czynność nerek, zwłaszcza u pacjentów leczonych długotrwałe (patrz też punkt 4.3).

Zaburzenia krwi

Ibuprofen może hamować agregację płytek krwi, co powoduje wydłużenie czasu krwawienia.

Zaburzenia układu oddechowego

Należy zachować ostrożność w trakcie przyjmowania ibuprofenu przez pacjentów z astmą oskrzelową, czynną lub w wywiadzie, przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa lub chorobami alergicznymi, ponieważ w trakcie przyjmowania ibuprofenu przez tych pacjentów odnotowano skurcz oskrzeli, wysypkę lub obrzęk naczynioruchowy.

Zaburzenia skóry

Podczas stosowania NLPZ bardzo rzadko obserwowano ciężkie reakcje skórne, niektóre powodujące zgon, takie jak złuszczące zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwiczki oddzielanie się naskórka (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych jest największe na początku leczenia, większość przypadków obserwowano w pierwszym miesiącu stosowania produktu. Zgłaszano przypadki ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP) związane ze stosowaniem produktów zawierających ibuprofen. Leczenie ibuprofenem należy przerwać, gdy wystąpią pierwsze objawy wysypki skórnej i uszkodzenia błon śluzowych lub inne objawy nadwrażliwości.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

W wyjątkowych przypadkach ciężkie zakażenia skóry i tkanek miękkich mogą być spowodowane ospą wietrzną. Zgodnie z obecnym stanem wiedzy, nie można wykluczyć roli NLPZ w nasileniu przebiegu tych zakażeń. Z tego względu wskazane jest unikanie stosowania produktu Ibutrixen 400 mg u pacjentów z ospą wietrzną.

Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych obserwowano w rzadkich przypadkach u pacjentów leczonych ibuprofenem. Chociaż jest ono bardziej prawdopodobne u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym i pokrewnymi chorobami tkanki łącznej, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych notowano u pacjentów bez podstawowej przewlekłej choroby.

U pacjentów z chorobami przewodu pokarmowego, toczniem rumieniowatym układowym, zaburzeniami hematologicznymi lub krzepliwości oraz astmą, NLPZ należy stosować ostrożnie, a pacjentów przyjmujących NLPZ ściśle monitorować, gdyż choroby te mogą ulec zaostrzeniu.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy unikać stosowania wymienionych poniżej leków w skojarzeniu z produktem Ibutrixen 400 mg:

Leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K: NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna. Badania wykazały, że ibuprofen zwiększa oddziaływanie warfaryny na czas krwawienia. NLPZ i leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K są metabolizowane przy udziale tego samego enzymu - CYP2C9.

Leki działające na płytki krwi: NLPZ nie należy stosować z lekami działającymi na płytki krwi, takimi jak tyklopidyna, ze względu na addytywne hamowanie czynności płytek krwi (patrz poniżej).

Metotreksat: NLPZ hamują wydalanie metotreksatu w kanalikach nerkowych, co może spowodować interakcję metaboliczną i zmniejszenie klirensu metotreksatu. Z tego powodu należy unikać stosowania NLPZ u pacjentów, którzy są leczeni metotreksatem w dużych dawkach (patrz poniżej).

Kwas acetylosalicylowy: Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego i ibuprofenu nie jest zalecane ze względu na możliwość nasilenia działań niepożądanych.

Dane doświadczalne wskazują, że ibuprofen może kompetycyjnie hamować działanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego polegające na hamowaniu agregacji płytek krwi, gdy leki te są podawane jednocześnie. Pomimo braku pewności czy dane te można ekstrapolować do sytuacji klinicznych, nie można wykluczyć, że regularne, długotrwałe stosowanie ibuprofenu może ograniczać działanie kardioprotekcyjne małych dawek kwasu acetylosalicylowego. Uważa się, że sporadyczne przyjmowanie ibuprofenu nie ma istotnego znaczenia klinicznego (patrz punkt 5.1).

Glikozydy nasercowe: NLPZ mogą nasilać niewydolność serca, zmniejszać filtrację kłębuszkową oraz zwiększać stężenie glikozydów nasercowych (np. digoksyny) w osoczu.

Mifepryston: Teoretycznie możliwe jest zmniejszenie skuteczności tego produktu leczniczego w wyniku hamowania syntezy prostaglandyn przez niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy. Ograniczone dowody wskazują, że jednoczesne zastosowanie leku z grupy NLPZ w dniu podania prostaglandyny nie ma wpływu na działanie mifeprystonu lub prostaglandyny na rozwarcie szyjki macicy lub skurcze macicy i nie zmniejsza skuteczności klinicznej farmakologicznego wywoływania poronienia.

Pochodne sulfonilomocznika: Notowano rzadkie przypadki hipoglikemii u pacjentów stosujących pochodne sulfonilomocznika i ibuprofen.

Zydowudyna: Istnieją dowody na zwiększenie ryzyka krwawień do jamy stawowej i krwiaków u pacjentów z hemofilią zakażonych HIV, którzy leczeni są równocześnie zydowudyną i ibuprofenem.

Podczas stosowania następujących leków z produktem Ibutrixen 400 mg może być konieczna modyfikacja dawkowania:

Leki moczopędne i inne leki hipotensyjne:

NLPZ mogą zmniejszać działanie leków moczopędnych i innych leków hipotensyjnych. Leki moczopędne mogą również zwiększyć ryzyko nefrotoksyczności NLPZ.

Tiazydy, leki tiazydopodobne i diuretyki pętlowe: NLPZ mogą przeciwdziałać moczopędnemu działaniu furosemidu i bumetanidu, zapewne przez hamowanie syntezy prostaglandyn. Mogą również zmniejszać działanie przeciwnadciśnieniowe tiazydów.

Inhibitory konwertazy angiotensyny i antagoniści angiotensyny II:

Istnieje zwiększone ryzyko ostrej niewydolności nerek, zazwyczaj odwracalnej, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. pacjenci odwodnieni i (lub) w podeszłym wieku), gdy inhibitory konwertazy angiotensyny lub leki z grupy antagonistów angiotensyny II podaje się jednocześnie z NLPZ, w tym selektywnymi inhibitorami COX-2. Należy zatem, zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych leków u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zwłaszcza w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być właściwie nawodnieni, a ponadto należy rozważyć badanie czynności nerek w regularnych odstępach czasu po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz w regularnych odstępach czasu podczas leczenia (patrz punkt 4.4).

Leki beta-adrenolityczne: NLPZ zmniejszają działanie hipotensyjne leków beta-adrenolitycznych.

Kaptopryl: Badania doświadczalne wskazują, że ibuprofen neutralizuje działanie kaptoprylu na wydalanie sodu.

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI): Stosowanie zarówno leków z grupy SSRI, jak i NLPZ związane jest ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, np. z przewodu pokarmowego. To ryzyko zwiększa się podczas leczenia skojarzonego. Mechanizm tego działania być może jest związany ze zmniejszeniem wychwytu serotoniny w płytkach krwi (patrz punkt 4.4).

Lit: Ibuprofen zmniejsza klirens nerkowy litu i w wyniku tego stężenie litu w surowicy może ulec zwiększeniu. Należy unikać stosowania tych leków w skojarzeniu, jeśli nie jest możliwe częste oznaczanie stężenia litu w surowicy i zmniejszenie dawki litu.

Aminoglikozydy

NLPZ mogą zmniejszać wydalanie aminoglikozydów.

Cyklosporyna: Uważa się, że jednoczesne stosowanie NLPZ i cyklosporyny może zwiększać ryzyko działania nefrotoksycznego w wyniku zmniejszenia syntezy prostacykliny w nerkach. Z tego względu,

w przypadku leczenia skojarzonego, należy dokładnie monitorować czynność nerek.

Kolestyramina: Jednoczesne stosowanie ibuprofenu i kolestyraminy opóźnia i zmniejsza (o 25%) wchłanianie ibuprofenu. Leki te należy podawać w odstępie co najmniej 2 godzin.

Takrolimus: Uważa się, że jednoczesne podawanie NLPZ z takrolimusem może zwiększać ryzyko działania nefrotoksycznego spowodowane zmniejszeniem syntezy prostacykliny w nerce. Dlatego też, w przypadku leczenia skojarzonego, należy dokładnie monitorować czynność nerek.

Metotreksat: W przypadku stosowania metotreksatu w małych dawkach, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, należy także uwzględnić możliwość interakcji z NLPZ. W przypadku stosowania leczenia skojarzonego należy zawsze monitorować czynność nerek. Należy zachować ostrożność, gdy NLPZ i metotreksat podaje się w odstępie 24 godzin, ponieważ może się zwiększyć stężenie metotreksatu w osoczu i jego toksyczność (patrz powyżej).

Kortykosteroidy: Stosowanie w skojarzeniu zwiększa ryzyko owrzodzenia lub krwawienia z przewodu pokarmowego.

Leki działające na płytki krwi: Zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz powyżej).

Inhibitory CYP2C9: Jednoczesne podawanie ibuprofenu i inhibitorów izoenzymu CYP2C9 może zwiększyć ekspozycję na ibuprofen (substrat CYP2C9). W badaniu, w którym zastosowano worykonazol i flukonazol (inhibitory izoenzymu CYP2C9) wykazano zwiększenie ekspozycji na S(+)-ibuprofen o około 80 do 100%. Należy rozważyć zmniejszenie dawki ibuprofenu podczas równoczesnego stosowania silnie działających inhibitorów izoenzymu CYP2C9, zwłaszcza wtedy, gdy ibuprofen w dużych dawkach podaje się z worykonazolem lub flukonazolem.

Badania interakcji prowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Dane uzyskane w badaniach epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko poronienia oraz wad rozwojowych serca i wrodzonego rozszczepienia powłok brzusznych w następstwie stosowania inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży. Bezwzględne ryzyko wystąpienia wad rozwojowych układu sercowo-naczyniowego zwiększyło się z poniżej 1% do około 1,5%. Uważa się, że ryzyko to zwiększa się wraz z dawką i czasem trwania leczenia.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że podawanie inhibitora syntezy prostaglandyn powodowało zwiększenie strat zarodków w fazie przed i po implantacji oraz obumieranie zarodków i płodów. Ponadto informowano o zwiększonej częstości występowania różnych wad wrodzonych, w tym układu sercowo-naczyniowego, u zwierząt, którym podawano inhibitor syntezy prostaglandyn w okresie rozwoju narządów.

Od 20. tygodnia ciąży stosowanie produktu leczniczego NLPZ może powodować małowodzie spowodowane zaburzeniami czynności nerek płodu. Może ono wystąpić krótko po rozpoczęciu leczenia i zwykle ustępuje po jego przerwaniu. Ponadto zgłaszano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po leczeniu w drugim trymestrze ciąży, z których większość ustąpiła po zaprzestaniu leczenia. Dlatego w pierwszym i drugim trymestrze ciąży nie należy podawać leków z grupy NLPZ, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli leki z grupy NLPZ, są stosowane przez kobietę planującą zajście w ciążę lub podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży, dawka powinna być jak najmniejsza, a czas trwania leczenia jak najkrótszy. W przypadku stosowania NLPZ przez kilka dni po rozpoczęciu 20. tygodnia ciąży należy rozważyć monitorowanie pacjentki przed porodem pod kątem małowodzia i zwężenia przewodu tętniczego. W przypadku stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego należy przerwać stosowanie NLPZ.

Podczas trzeciego trymestru ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą narażać płód na:

- toksyczne działanie na układ krążenia i układ oddechowy (przedwczesne zwężenie/zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne),
- zaburzenia czynności nerek (patrz powyżej);

matkę i noworodka, pod koniec ciąży, na:

- możliwe wydłużenie czasu krwawienia, działanie antyagregacyjne, które może wystąpić nawet przy bardzo małych dawkach,
- zahamowanie skurczów macicy skutkujące opóźnionym lub przedłużonym porodem.

W związku z tym ibuprofen jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3 i 5.3).

Karmienie piersią

Ibuprofen przenika do mleka kobiet karmiących piersią, ale w przypadku krótkotrwałego stosowania dawek leczniczych ryzyko działania na dziecko nie jest prawdopodobne. Jeśli jednak zalecane jest dłuższe leczenie, należy rozważyć przerwanie karmienia piersią.

Płodność

Stosowanie ibuprofenu może zmniejszyć płodność i nie jest zalecane u kobiet, które planują zajść w ciążę. Zaleca się rozważenie odstawienia ibuprofenu u kobiet, które mają trudności w zajściu w ciążę lub są poddawane badaniom z powodu niepłodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Stosowanie produktu Ibuprofen 400 mg może wpłynąć u niektórych pacjentów na czas reakcji. Należy to uwzględnić w sytuacjach, gdy wymagana jest pełna sprawność psychofizyczna, np. podczas prowadzenia samochodu. Dotyczy to w większym stopniu pacjentów, którzy jednocześnie spożyli alkohol.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zgłaszane po przyjęciu ibuprofenu są podobne do zgłaszanych po przyjęciu innych NLPZ.

Zaburzenia żołądka i jelit

Najczęściej obserwowane działania niepożądane to zaburzenia żołądka i jelit. Po przyjęciu ibuprofenu zgłaszano wystąpienie nudności, wymiotów, biegunki, wzdęć, zaparć, niestrawności, bólów brzucha, smolistych stolców, krwawych wymiotów, wrzodziejącego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, krwawień w przewodzie pokarmowym i nasilenia objawów zapalenia okrężnicy i choroby Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4). Rzadziej obserwowano zapalenie błony śluzowej żołądka, owrzodzenie dwunastnicy, owrzodzenie żołądka i perforację przewodu pokarmowego.

Owrzodzenie przewodu pokarmowego, perforacja lub krwawienie mogą niekiedy powodować zgon, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Po zastosowaniu produktu Ibuprofen 400 mg, zawiesina doustna może pojawić się przemijające uczucie pieczenia w jamie ustnej lub gardle.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

W wyjątkowych przypadkach, wystąpić mogą ciężkie zakażenia skóry i tkanek miękkich jako powikłanie w zakażeniu ospą wietrzną. Opisywano zaostrzenie zapaleń związanych z zakażeniami (np. rozwój martwiczego zapalenia powięzi) współistniejących ze stosowaniem NLPZ.

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Badania kliniczne wskazują, że stosowanie ibuprofenu, zwłaszcza w dużej dawce (2400 mg na dobę), może być związane z niewielkim wzrostem ryzyka wystąpienia tętniczych incydentów zatorowo-zakrzepowych (na przykład zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu) (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano obrzęki, nadciśnienie tętnicze i niewydolność serca w trakcie stosowania NLPZ.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Ibuprofen może powodować wydłużenie czasu krwawienia spowodowanego odwracalnym hamowaniem agregacji płytek krwi.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

W większości odnotowanych przypadków aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych występowała jakaś podstawowa choroba autoimmunologiczna (zwłaszcza toczeń rumieniowaty układowy i pokrewne choroby tkanki łącznej).

Działania niepożądane o co najmniej możliwym związku ze stosowaniem ibuprofenu przedstawiono według klasyfikacji grup układowo-narządowych MedDRA oraz częstości występowania. Stosuje się następujące kategorie częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Nieżyt błony śluzowej nosa
	Rzadko	Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Leukopenia, trombocytopenia, agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość
	Rzadko	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Bezsenna, niepokój
	Rzadko	Depresja, stany splątania
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy, zawroty głowy
	Niezbyt często	Parestezje, senność
	Rzadko	Zapalenie nerwu wzrokowego
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zaburzenia widzenia
	Rzadko	Toksyczna neuropatia nerwu wzrokowego
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Pogorszenie słuchu
	Rzadko	Szumy uszne, zawroty głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Astma, skurcz oskrzeli, duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Niestrawność, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, wzdęcie z oddawaniem gazów, zaparcia, smoliste stolce, krwawe wymioty, krwotok z przewodu pokarmowego
	Niezbyt często	Zapalenie błony śluzowej żołądka, owrzodzenie dwunastnicy, owrzodzenie żołądka, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, perforacja przewodu pokarmowego
	Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki
	Częstość nieznana	Zaostrzenie zapalenia okrężnicy i choroby Leśniowskiego-Crohna
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zapalenie wątroby, żółtaczką, nieprawidłowa czynność wątroby
	Rzadko	Uszkodzenie wątroby
	Bardzo rzadko	Niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki	Często	Wysypka

podskórnej	Niezbyt często	Pokrzywka, świąd, plamica, obrzęk naczynioruchowy, reakcja nadwrażliwości na światło
	Bardzo rzadko	Ciężkie postaci zmian skórnych (np. rumień wielopostaciowy, zmiany pęcherzowe, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka
	Częstość nieznana	Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS), ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Nefrotoksyczność w różnej postaci, np. śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy i niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie zmęczenia
	Rzadko	Obrzęk
Zaburzenia serca	Częstość nieznana	Niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia naczyniowe	Częstość nieznana	Nadciśnienie tętnicze

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49-21-301

faks: +48 22 49-21-309

<https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność

Istnieje ryzyko wystąpienia objawów po zastosowaniu dawek >80-100 mg/kg mc. Przyjęcie dawek >200 mg/kg mc. stwarza ryzyko wystąpienia ciężkich objawów, chociaż różnice międzyosobnicze są duże. Dawka 560 mg/kg mc. u 15-miesięcznego dziecka spowodowała ciężkie zatrucie, a 3,2 g ibuprofenu u 6-letniego dziecka zatrucie o nasileniu małym do umiarkowanego. 2,8-4 g ibuprofenu u 1,5-rocznego dziecka oraz 6 g u 6-letniego dziecka spowodowało ciężkie zatrucie, pomimo płukania żołądka. U dorosłego, 8 g spowodowało umiarkowane zatrucie, a >20 g bardzo ciężkie zatrucie. 8 g ibuprofenu u pacjenta w wieku 16 lat miało wpływ na czynność nerek, a 12 g w połączeniu z alkoholem u nastolatka spowodowało ostrą martwicę kanalików nerkowych.

Objawy

Występują przede wszystkim objawy dotyczące przewodu pokarmowego, np. nudności, bóle brzucha, wymioty (mogą być podbarwione krwią) oraz bóle głowy, szumy uszne, dezorientacja i oczopląs. Po przyjęciu dużych dawek – utrata świadomości, drgawki (głównie u dzieci). Bradykardia, zmniejszenie ciśnienia tętniczego. Kwasica metaboliczna, hipernatremia, objawy dotyczące nerek, krwimocz. Możliwe objawy dotyczące wątroby. W sporadycznych przypadkach notowano hipotermię i zespół ostrej niewydolności oddechowej.

Leczenie

Jeśli są podstawy do zastosowania, należy wykonać płukanie żołądka, podać węgiel aktywny. W razie wystąpienia dolegliwości żołądkowo-jelitowych, podać leki zobojętniające sok żołądkowy. W razie wystąpienia niedociśnienia tętniczego – płyny dożylnie oraz w razie potrzeby – leki inotropowe. Należy zapewnić odpowiednią diurezę. Wyrównać zaburzenia kwasowo-zasadowe i elektrolitowe. Zastosować inne leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, pochodne kwasu propionowego.

Kod ATC: M01AE01.

Mechanizm działania

Ibuprofen 400 mg należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Zawiera ibuprofen, pochodną kwasu propionowego - kwas p-izobutylo-hydroprowy. Ibuprofen ma działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Działanie przeciwzapalne jest porównywalne z działaniem kwasu acetylosalicylowego i indometacyny. Działanie farmakologiczne ibuprofenu jest prawdopodobnie związane z jego zdolnością do hamowania syntezy prostaglandyn. Ibuprofen wydłuża czas krwawienia, odwracalnie hamując agregację płytek krwi.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dane doświadczalne wskazują, że ibuprofen może kompetywnie hamować działanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego polegające na hamowaniu agregacji płytek krwi, gdy leki te są podawane jednocześnie. Niektóre badania farmakodynamiczne wykazały, że po podaniu pojedynczej dawki ibuprofenu (400 mg) w ciągu 8 godzin przed podaniem dawki kwasu acetylosalicylowego o natychmiastowym uwalnianiu (81 mg), lub 30 minut po jej podaniu, występuje osłabienie wpływu kwasu acetylosalicylowego na powstawanie tromboksanu lub agregację płytek. Pomimo braku pewności, czy dane te można ekstrapolować do sytuacji klinicznych, nie można wykluczyć, że regularne, długotrwałe stosowanie ibuprofenu może ograniczać działanie kardioprotekcyjne małych dawek kwasu acetylosalicylowego. Uważa się, że sporadyczne przyjmowanie ibuprofenu nie ma istotnego znaczenia klinicznego (patrz punkt 4.5).

Ibuprofen hamuje syntezę prostaglandyn w nerkach. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek działanie to nie ma szczególnego znaczenia. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, niewyrównaną niewydolnością serca lub wątroby oraz zaburzeniami wiążącymi się ze zmianami objętości osocza, zahamowanie syntezy prostaglandyn może prowadzić do ostrej niewydolności nerek, zatrzymania płynów w organizmie i niewydolności serca (patrz punkt 4.3).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ibuprofen jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego. Biodostępność wynosi 80%-90%. Maksymalne stężenie ibuprofenu w osoczu obserwuje się jedną do dwóch godzin po zażyciu. Jeśli produkt przyjmowany jest z jedzeniem, maksymalne stężenia w surowicy są mniejsze i obserwuje się je później niż wtedy, gdy produkt stosowany jest na czczo. Pokarm nie wpływa w istotny sposób na całkowitą biodostępność.

Dystrybucja

Ibuprofen silnie wiąże się z białkami osocza (99%). Objętość dystrybucji ibuprofenu jest mała i u osób dorosłych wynosi 0,12-0,2 L/kg mc.

Metabolizm

Ibuprofen jest szybko metabolizowany w wątrobie, z udziałem cytochromu P450, przede wszystkim izoenzymu CYP2C9, do dwóch nieczynnych metabolitów 2-hydroksyibuprofenu

i 3-karboksyibuprofenu. Po podaniu doustnym, nieco mniej niż 90% dawki doustnej wykrywane jest w moczu w postaci utlenionych metabolitów i ich połączeń z kwasem glukuronowym. Bardzo małe ilości ibuprofenu wydalone są z moczem w niezmienionej postaci.

Eliminacja

Wydalenie przez nerki jest szybkie i całkowite. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 2 godzin. Całkowite wydalenie następuje w ciągu 24 godzin po zażyciu ostatniej dawki.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Pod warunkiem, że nie ma niewydolności nerek, istnieje tylko niewielka, klinicznie nieistotna różnica w profilu farmakokinetycznym i wydalaniu z moczem między osobami młodymi i w podeszłym wieku.

Dzieci

Wydaje się, że u dzieci w wieku 1 roku i starszych narażenie układowe na ibuprofen po podaniu dawek leczniczych ustalonych w zależności od masy ciała (5 mg/kg mc. do 10 mg/kg mc.) jest podobne jak u osób dorosłych. U dzieci w wieku od 3 miesięcy do 2,5 lat objętość dystrybucji (L/kg mc.) i klirens (L/kg mc./h) ibuprofenu miały wartości wyższe niż u dzieci w wieku powyżej 2,5 lat do 12 lat.

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek obserwowano zwiększenie stężenia niezwiązanego (S)-ibuprofenu oraz większe wartości AUC dla (S)-ibuprofenu oraz zwiększenie ilorazu wartości AUC enancjomerów (S/R) w porównaniu do zdrowych osób z grup kontrolnych. U dializowanych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek frakcja niezwiązanego ibuprofenu wynosiła średnio około 3% w porównaniu do około 1% u zdrowych ochotników. Ciężkie zaburzenia czynności nerek mogą powodować kumulację metabolitów ibuprofenu. Znaczenie tego działania nie jest znane. Metabolity można usuwać drogą hemodializy (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Zaburzenie czynności wątroby

Alkoholowa choroba wątroby z zaburzeniem czynności wątroby o małym lub umiarkowanym nasileniu nie powodowała znacznej zmiany parametrów farmakokinetycznych.

U pacjentów z marskością z zaburzeniami czynności wątroby o małym nasileniu (6-10 punktów w klasyfikacji Child-Pugh) leczonych racemicznym ibuprofenem obserwowano średnio dwukrotne wydłużenie okresu półtrwania, a iloraz wartości AUC enancjomerów (S/R) był istotnie niższy w porównaniu do zdrowych osób z grupy kontrolnej, co wskazuje na zmniejszenie metabolicznego przekształcania (R)-ibuprofenu do aktywnego (S)-enancjomeru (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność subchroniczna i po podaniu wielokrotnym ibuprofenu w doświadczeniach na zwierzętach ujawniała się głównie w postaci zmian i owrzodzeń przewodu pokarmowego. Badania *in vitro* i *in vivo* nie dostarczyły klinicznie znaczących dowodów na potencjalne działanie mutagenne ibuprofenu. W badaniach na szczurach i myszach nie stwierdzono działania rakotwórczego ibuprofenu. Ibuprofen wywoływał zahamowanie owulacji u królików, jak również zaburzenia implantacji u różnych gatunków zwierząt (królik, szczur, mysz). Badania eksperymentalne wykazały, że ibuprofen przenika przez łożysko, zaś po dawkach toksycznych dla matki obserwowano zwiększoną częstość występowania wad rozwojowych płodu (np. wady przegrody międzykomorowej serca).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Poliwinylopirolidon
Skrobia kukurydziana
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian

Skład otoczki:

Hydroksypropylometyloceluloza (E 463)
Hypromeloza-3cps (E 464)
Hypromeloza-6cps (E 464)
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowania: 10, 12, 20, 24, 30, 36, 48, 50, 60 szt.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak specjalnych wymagań. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Promedo Pharma Products GmbH
Anklamer Strasse 28
10115 Berlin
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**