

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ibuprofen Alkaloid-INT, 40 mg/ml, zawiesina doustna

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml zawiesiny doustnej zawiera 40 mg ibuprofenu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Sodu benzoesan (E211) 2 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna.

Zawiesina koloru prawie białego do kremowobiałego, o zapachu winogronowym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ten produkt leczniczy jest wskazany do stosowania u dzieci o masie ciała od 7 kg (6 miesięcy) do 40 kg (12 lat).

Do krótkotrwałego objawowego leczenia bólu o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

Do krótkotrwałego objawowego leczenia gorączki.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów (patrz punkt 4.4).

W przypadku bólu i gorączki: Dawka dobową to 20–30 mg ibuprofenu/kg masy ciała w dawkach podzielonych.

Masa ciała dziecka (wiek)	Pojedyncza dawka	Częstość podawania w ciągu 24 godzin
7–9 kg (6–11 miesięcy)	50 mg/1,25 ml	3 do 4 razy
10–15 kg (1–3 lat)	100 mg/2,5 ml	3 razy
16–19 kg (4–5 lat)	150 mg/3,75 ml	3 razy
20–29 kg (6–9 lat)	200 mg/5 ml	3 razy
30–40 kg (10–12 lat)	300 mg/7,5 ml	3 razy

Pojedyncze dawki należy podawać mniej więcej co 6–8 godzin.

Nie zaleca się stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy lub o masie ciała poniżej 7 kg.

U pacjentów z nadwrażliwością żołądka zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Ibuprofen Alkaloid-INT w trakcie posiłku.

Wyłącznie do krótkotrwałego stosowania.

W razie konieczności stosowania tego produktu leczniczego dłużej niż 3 dni lub w przypadku nasilenia się objawów, należy skonsultować się z lekarzem.

Występowanie działań niepożądanych można zminimalizować poprzez stosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez najkrótszy okres czasu konieczny do opanowania objawów (patrz punkt 4.4).

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 5.2)

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności zmniejszenia dawki, niemniej należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4). Ten produkt leczniczy jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 5.2)

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności zmniejszenia dawki, niemniej należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4). Ten produkt leczniczy jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Przed użyciem należy dobrze wstrząsnąć butelką.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci, u których wcześniej wystąpiły reakcje nadwrażliwości (np. skurcz oskrzeli, astma, zapalenie błony śluzowej nosa, obrzęk naczynioruchowy lub pokrzywka) związane ze stosowaniem kwasu acetylosalicylowego, ibuprofenu lub innych niesteroidowych przeciwzapalnych produktów leczniczych (NLPZ).
- Pacjenci z krwawieniem z przewodu pokarmowego lub perforacją przewodu pokarmowego w wywiadzie, związanymi z wcześniejszym leczeniem NLPZ.
- Pacjenci z czynnym lub nawracającym owrzodzeniem żołądka/krwawieniem z żołądka w wywiadzie (dwa lub więcej odrębne epizody potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia).
- Pacjenci z krwawieniem z naczyń mózgowych lub z innym czynnym krwawieniem.
- Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby lub ciężką niewydolnością nerek.
- Pacjenci z ciężką niewydolnością serca (NYHA IV).
- Pacjenci z niewyjaśnionymi zaburzeniami układu krwiotwórczego.
- Pacjentki w ostatnim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.6).
- Pacjenci w stanie ciężkiego odwodnienia (spowodowanego wymiotami, biegunką lub przyjmowaniem niewystarczających ilości płynów).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Występowanie działań niepożądanych można zminimalizować poprzez stosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez najkrótszy czas konieczny do opanowania objawów.

Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku występuje zwiększona częstość działań niepożądanych po podaniu NLPZ, szczególnie krwawień z przewodu pokarmowego i perforacji przewodu pokarmowego, które mogą prowadzić do zgonu. U osób w podeszłym wieku występuje zwiększone ryzyko wystąpienia następstw działań niepożądanych.

Konieczne jest zachowanie ostrożności u pacjentów, u których występuje:

- toczень rumieniowaty układowy, jak również mieszana choroba tkanki łącznej, ze względu na zwiększone ryzyko aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (patrz punkt 4.8);
- wrodzone zaburzenie metabolizmu porfiryń (np. ostra przemijająca porfiria);
- zaburzenia dotyczące przewodu pokarmowego i przewlekłe choroby zapalne jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna) (patrz punkt 4.8);
- nadciśnienie tętnicze i (lub) niewydolność serca w wywiadzie, ponieważ zgłaszano zatrzymanie płynów i obrzęk związane z leczeniem NLPZ (patrz punkt 4.3 i punkt 4.8);
- zaburzenia czynności nerek, ponieważ czynność nerek może ulec pogorszeniu (patrz punkt 4.3 i punkt 4.8);
- zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.3 i punkt 4.8);
- bezpośrednio po dużym zabiegu chirurgicznym;
- katar sienny, polipy nosa lub przewlekłe obturacyjne zaburzenia oddechowe, gdyż u tych pacjentów istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych. Mogą mieć one postać napadów astmy (tak zwana astma analgetyczna), obrzęku Quinckego lub pokrzywki;
- reakcje alergiczne na inne substancje w wywiadzie, ponieważ również u tych pacjentów zwiększone jest ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości w trakcie stosowania tego produktu leczniczego.

Drogi oddechowe

U pacjentów chorujących na astmę oskrzelową lub chorobę alergiczną, lub u pacjentów z astmą oskrzelową lub chorobą alergiczną w wywiadzie, może wystąpić skurcz oskrzeli.

Inne NLPZ

Należy unikać jednoczesnego stosowania z NLPZ, w tym z selektywnymi inhibitorami cyclooxygenazy-2.

Bezpieczeństwo przewodu pokarmowego

Zgłaszano krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji przewodu pokarmowego, które mogły zakończyć się zgonem, podczas stosowania wszystkich NLPZ w dowolnym momencie leczenia, z objawami ostrzegawczymi lub bez nich, lub z poważnymi zdarzeniami dotyczącymi układu pokarmowego w wywiadzie.

Ryzyko wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji przewodu pokarmowego rośnie wraz z dawką NLPZ u pacjentów z owrzodzeniami w wywiadzie, zwłaszcza powikłanymi krwawieniem lub perforacją (patrz punkt 4.3) oraz u pacjentów w podeszłym wieku. U tych pacjentów należy rozpocząć leczenie od najmniejszej dostępnej dawki.

U tych pacjentów, jak również u pacjentów, którzy wymagają jednoczesnego stosowania małych dawek kwasu acetylosalicylowego lub innych leków mogących zwiększać ryzyko zaburzeń przewodu pokarmowego, należy rozważyć leczenie skojarzone z osłonowymi produktami leczniczymi (np. mizoprostolem lub inhibitorami pompy protonowej) (patrz poniżej oraz punkt 4.5).

Pacjenci, u których wystąpiło działanie toksyczne na przewód pokarmowy, szczególnie pacjenci w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszelkie nietypowe objawy dotyczące jamy brzusznej (zwłaszcza krwawienie z przewodu pokarmowego), szczególnie w początkowym okresie leczenia.

Należy zalecić ostrożność pacjentom otrzymującym jednocześnie produkty lecznicze, które mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia owrzodzenia lub krwawienia, takie jak doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna, selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny lub przeciwplatekcyjne produkty lecznicze, takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5). Jeżeli u pacjenta otrzymującego ibuprofen wystąpi krwawienie z przewodu pokarmowego lub owrzodzenie przewodu pokarmowego, leczenie należy przerwać.

Leki z grupy NLPZ należy podawać ostrożnie pacjentom z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna), gdyż stany te mogą ulec zaostrzeniu (patrz punkt 4.8).

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR, ang. *severe cutaneous adverse reactions*)

W związku z leczeniem ibuprofenem zgłaszano ciężkie działania niepożądane (SCAR), w tym złuszczone zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), pętle wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS) oraz ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8). Większość tych działań wystąpiła podczas pierwszego miesiąca leczenia.

Jeżeli pojawiają się objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na te działania, należy natychmiast odstawić ibuprofen i rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia (w stosownych przypadkach).

Wyjątkowo, przyczyną ciężkich powikłań zakażeń skóry i tkanek miękkich może być ospa wietrzna (patrz punkt 4.8). Obecnie nie można wykluczyć roli NLPZ w nasileniu tych zakażeń. Dlatego zaleca się unikania stosowania produktu Ibuprofen Alkaloid-INT w przypadku ospy wietrznej.

Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe

Badania kliniczne wskazują, że stosowanie ibuprofenu, zwłaszcza w dużych dawkach (2400 mg/dobę) może być związane z niewielkim wzrostem ryzyka wystąpienia tętniczych zdarzeń zakrzepowych (np. zawału mięśnia sercowego lub udaru). W ujęciu ogólnym badania epidemiologiczne nie wskazują, by przyjmowanie ibuprofenu w małych dawkach (np. ≤ 1200 mg/dobę) było związane ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia tętniczych zdarzeń zakrzepowych.

U 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 można stosować jedynie po starannym rozważeniu, przy czym należy unikać podawania dużych dawek (2400 mg/dobę).

Należy również starannie rozważyć włączenie długotrwałego leczenia pacjentów, u których występują czynniki ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu), zwłaszcza jeśli wymagane są duże dawki ibuprofenu (2400 mg/dobę).

U pacjentów leczonych ibuprofenem zgłaszano przypadki zespołu Kounisa. Zespół Kounisa zdefiniowano jako objawy sercowo-naczyniowe wtórne do reakcji alergicznej lub nadwrażliwości związanej ze zwężeniem tętnic wieńcowych i potencjalnie prowadzącej do zawału mięśnia sercowego.

Inne uwagi

Bardzo rzadko obserwowano ciężkie, ostre reakcje nadwrażliwości (na przykład wstrząs anafilaktyczny). Leczenie należy przerwać po wystąpieniu pierwszych objawów reakcji nadwrażliwości po przyjęciu ibuprofenu. Muszą zostać wdrożone przez specjalistyczny personel niezbędne procedury medyczne, właściwe dla występujących objawów.

Ibuprofen może przejściowo hamować agregację płytek krwi. Pacjenci z zaburzeniami krzepnięcia powinni być uważnie monitorowani.

W przypadku długotrwałego podawania ibuprofenu wymagane jest regularne kontrolowanie czynności wątroby, czynności nerek oraz morfologii krwi.

Długotrwałe przyjmowanie wszelkiego rodzaju leków przeciwbólowych na bóle głowy może powodować nasilenie tych bólów. W takiej sytuacji lub w razie jej podejrzenia, należy zasięgnąć porady lekarskiej i przerwać leczenie. Rozpoznanie bólu głowy spowodowanego nadużywaniem leków należy spodziewać się u pacjentów, u których występują częste lub codzienne bóle głowy mimo (lub z powodu) regularnego stosowania leków przeciwbólowych.

W razie jednoczesnego spożywania alkoholu działania niepożądane związane ze stosowaniem substancji czynnej, szczególnie te, które dotyczą przewodu pokarmowego lub ośrodkowego układu nerwowego, mogą być nasilone podczas stosowania NLPZ.

Maskowanie objawów zakażenia podstawowego

Ibuprofen Alkaloid-INT może maskować objawy zakażenia, co może prowadzić do opóźnionego rozpoczęcia stosowania właściwego leczenia, a przez to pogarszać skutki zakażenia. Zjawisko to zaobserwowano w przypadku pozaszpitalnego bakteryjnego zapalenia płuc i powikłań bakteryjnych ospy wietrznej. Jeśli lek Ibuprofen Alkaloid-INT stosowany jest z powodu gorączki lub bólu związanych z zakażeniem, zaleca się kontrolowanie przebiegu zakażenia. W warunkach pozaszpitalnych pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, jeśli objawy utrzymują się lub nasilają.

Nerki

Ogólnie, nawykowe stosowanie leków przeciwbólowych, zwłaszcza skojarzenia różnych przeciwbólowych produktów leczniczych, może prowadzić do trwałego uszkodzenia nerek z narażeniem na ryzyko niewydolności nerek (nefropatia analgetyczna).

U odwodnionych dzieci istnieje ryzyko wystąpienia zaburzenia czynności nerek.

Ten produkt leczniczy zawiera 2 mg sodu benzoesu w każdym ml.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy unikać jednoczesnego stosowania ibuprofenu z następującymi produktami leczniczymi:

Inne NLPZ, w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2:

Należy unikać jednoczesnego stosowania dwóch lub więcej leków z grupy NLPZ, ponieważ może to zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrzy punkt 4.4).

Kwas acetylosalicylowy:

Na ogół nie zaleca się jednoczesnego podawania ibuprofenu i kwasu acetylosalicylowego, ponieważ może to zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Dane eksperymentalne wskazują, że ibuprofen może konkurencyjnie hamować wpływ małych dawek kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi, gdy oba te produkty lecznicze podawane są jednocześnie. Mimo wątpliwości dotyczących ekstrapolowania tych danych do sytuacji klinicznych nie można wykluczyć, że regularne, długotrwałe stosowanie ibuprofenu zmniejsza kardioprotekcyjne działanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego. W przypadku sporadycznego stosowania ibuprofenu nie przewiduje się klinicznie istotnej interakcji (patrz punkt 5.1).

Ibuprofen należy stosować ostrożnie w skojarzeniu z następującymi produktami leczniczymi:

Leki hipotensyjne (inhibitory ACE, beta-adrenolityczne produkty lecznicze i antagoniści receptora angiotensyny II) i diuretyki: NLPZ mogą zmniejszać działanie tych produktów leczniczych.

U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku z zaburzoną czynnością nerek) jednoczesne podawanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), beta-adrenolitycznych produktów leczniczych lub antagonistów receptora angiotensyny II oraz produktów leczniczych hamujących cyklooksygenazę może doprowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek, w tym do wystąpienia ostrej niewydolności nerek, która jest jednak zwykle odwracalna. Z tego względu podawanie tych produktów leczniczych w skojarzeniu powinno odbywać się z zachowaniem ostrożności, w szczególności u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić i należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po włączeniu leczenia skojarzonego, a następnie okresowe jej weryfikowanie. Stosowanie diuretyków może zwiększać ryzyko wystąpienia nefrotoksyczności.

Glikozydy nasercowe (np. digoksyna): NLPZ mogą nasilać niewydolność serca, zmniejszać GFR i zwiększać stężenie glikozydów w osoczu. Jednoczesne stosowanie ibuprofenu z digoksyną może

zwiększać stężenie digoksyny w surowicy. Oznaczanie stężenia digoksyny w surowicy nie jest rutynowo wymagane podczas prawidłowego stosowania (maksymalnie przez 3 dni).

Lit: Istnieją dowody na potencjalne zwiększenie stężenia litu w osoczu. Podczas prawidłowego stosowania oznaczanie stężenia litu w surowicy zazwyczaj nie jest potrzebne (maksymalnie przez 3 dni).

Diuretyki oszczędzające potas: Jednoczesne podawanie ibuprofenu i diuretyków oszczędzających potas może prowadzić do hiperkaliemii (zaleca się oznaczanie stężenia potasu w surowicy).

Fenytoina: Jednoczesne stosowanie ibuprofenu z fenytoiną może zwiększać stężenie fenytoiny w surowicy. Oznaczanie stężenia fenytoiny w surowicy nie jest rutynowo wymagane podczas prawidłowego stosowania (maksymalnie przez 3 dni).

Metotreksat: Istnieją dowody na możliwe zwiększenie stężenia metotreksatu w osoczu. Podanie ibuprofenu w ciągu 24 godzin przed lub po podaniu metotreksatu może prowadzić do zwiększenia stężenia metotreksatu i nasilenia jego działania toksycznego.

Takrolimus: W przypadku podawania z takrolimusem możliwe jest zwiększenie ryzyka działania nefrotoksycznego.

Cyklosporyna: zwiększone ryzyko nefrotoksyczności.

Kortykosteroidy: zwiększone ryzyko owrzodzenia lub krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwzakrzepowe: NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna (patrz punkt 4.4).

Przeciwpyłkowe produkty lecznicze i selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI): zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Pochodne sulfonilomocznika: Badania kliniczne wykazały interakcje pomiędzy NLPZ a lekami przeciwcukrzycowymi (pochodnymi sulfonilomocznika). Choć dotychczas nie opisano interakcji pomiędzy ibuprofenem a pochodnymi sulfonilomocznika, zapobiegawczo zaleca się oznaczanie stężenia glukozy we krwi w przypadku jednoczesnego stosowania tych leków.

Zydowudyna: Istnieją dowody wskazujące na zwiększone ryzyko krwawienia do stawów oraz powstawania krwaków u HIV-pozytywnych pacjentów z hemofilią otrzymujących jednoczesne leczenie zydowudyną i ibuprofenem.

Probenecyd i sulfinyrazon: Produkty lecznicze zawierające probenecyd lub sulfinpyrazon mogą opóźniać wydalanie ibuprofenu.

Baklofen: Może rozwinąć się działanie toksyczne baklofenu po rozpoczęciu stosowania ibuprofenu.

Rytonawir: Rytonawir może zwiększać stężenia NLPZ w osoczu.

Aminoglikozydy: NLPZ mogą zmniejszać wydalanie aminoglikozydów.

Antybiotyki chinolonowe: Dane uzyskane w badaniach na zwierzętach wskazują, że NLPZ mogą zwiększać ryzyko drgawek związanych ze stosowaniem antybiotyków z grupy chinolonów. Pacjenci przyjmujący NLPZ i chinolony mogą mieć zwiększone ryzyko wystąpienia drgawek.

Inhibitory CYP2C9: Jednoczesne podawanie ibuprofenu i inhibitorów CYP2C9 może zwiększać ekspozycję na ibuprofen (substrat CYP2C9). W badaniu z worykonazolem oraz flukonazolem (inhibitory CYP2C9) obserwowano zwiększenie ekspozycji na S (+) - ibuprofen o około 80 do 100%.

Zmniejszenie dawki ibuprofenu należy rozważyć podczas jednoczesnego podawania silnych inhibitorów CYP2C9, szczególnie, gdy duże dawki ibuprofenu są podawane z worykonazolem lub flukonazolem.

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

Cholestyramina: Podczas jednoczesnego podawania ibuprofenu i cholestyraminy wchłanianie ibuprofenu jest opóźnione i zmniejszone (25%). Te produkty lecznicze należy podawać w kilkugodzinnych przerwach.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Zahamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpłynąć na ciążę i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Dane pochodzące z badań epidemiologicznych sugerują zwiększone ryzyko poronienia oraz wystąpienia wad wrodzonych serca i wytrzewienia po zastosowaniu inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnej ciąży. Uważa się, że ryzyko wzrasta wraz z dawką oraz czasem trwania leczenia. Ryzyko bezwzględne wad układu krążenia wzrastało z wartości poniżej 1% do około 1,5%.

Wykazano, że u zwierząt podanie inhibitora syntezy prostaglandyn powoduje zwiększenie częstości przed- i poimplantacyjnych strat ciąż oraz obumarcia zarodka i płodu. Ponadto u zwierząt otrzymujących inhibitor syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy opisywano zwiększoną częstość występowania różnorodnych wad rozwojowych, w tym wad układu sercowo-naczyniowego.

Od 20. tygodnia ciąży, stosowanie produktu leczniczego Ibuprofen Alkaloid-INT może powodować małowodzie wynikające z zaburzeń czynności nerek płodu. Może ono wystąpić krótko po rozpoczęciu leczenia i jest zwykle odwracalne po jego przerwaniu. Ponadto, zgłaszano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po zastosowaniu leczenia w drugim trymestrze ciąży, które w większości przypadków ustępowało po przerwaniu leczenia. Z tego względu, w pierwszym i drugim trymestrze ciąży nie należy stosować ibuprofenu, jeśli nie jest to wyraźnie konieczne. Jeśli ibuprofen stosowany jest u kobiety starającej się zajść w ciążę lub będącej w pierwszym bądź drugim trymestrze ciąży, należy stosować jak najmniejszą dawkę przez możliwie najkrótszy okres. Należy rozważyć przedporodowe monitorowanie w kierunku małowodzia i zwężenia przewodu tętniczego po ekspozycji na produkt leczniczy Ibuprofen Alkaloid-INT przez kilka dni od 20. tygodnia ciąży. W przypadku stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Ibuprofen Alkaloid-INT.

W trzecim trymestrze ciąży stosowanie inhibitorów syntezy prostaglandyn może narażać *płód* na:

- działanie toksyczne na układ krążenia i układ oddechowy (zwężenie i (lub) przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne),
- zaburzenia czynności nerek, mogące przekształcać się w niewydolność nerek z małowodziem (patrz powyżej);

matkę i noworodka, pod koniec ciąży, na:

- możliwe wydłużenie czasu krwawienia, działanie antyagregacyjne mogące ujawnić się nawet po bardzo małych dawkach,
- zahamowanie skurczów macicy, powodujące opóźnienie lub wydłużenie porodu.

W związku z powyższym ibuprofen jest przeciwwskazany do stosowania w trzecim trymestrze ciąży.

Karmienie piersią

Ibuprofen i jego metabolity mogą przenikać do mleka ludzkiego w małych stężeniach. Dotychczas nie stwierdzono szkodliwego wpływu na dzieci karmione piersią, dlatego podczas krótkotrwałego stosowania w zalecanej dawce w leczeniu bólu i gorączki zwykle nie ma konieczności przerwania karmienia piersią.

Płodność

Istnieją dowody na to, że substancje hamujące cyklooksygenazę/syntezę prostaglandyn mogą powodować zaburzenia płodności u kobiet przez wpływ na owulację. Działanie to jest przemijające i ustępuje po zakończeniu leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Krótkotrwałe stosowanie tego produktu leczniczego nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Lista poniższych działań niepożądanych obejmuje wszystkie znane działania niepożądane, które wystąpiły w trakcie leczenia ibuprofenem, również te u pacjentów z chorobami reumatycznymi leczonych długotrwale dużymi dawkami. Podane częstości, które wykraczają poza bardzo rzadkie zgłoszenia, odnoszą się do krótkotrwałego stosowania dawek dobowych maksymalnie do 1200 mg ibuprofenu dla postaci doustnych i maksymalnie do 1800 mg dla czopków.

W przypadku podanych poniżej działań niepożądanych należy uwzględnić, że w większości zależą one od dawki i różnią się międzyosobniczo.

Najczęściej obserwowane działania niepożądane dotyczą przewodu pokarmowego. Działania niepożądane zazwyczaj zależą od dawki, w szczególności ryzyko wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego jest zależne od zakresu dawek oraz czasu trwania leczenia. Może wystąpić choroba wrzodowa, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego, czasem kończące się zgonem, szczególnie u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Po podaniu ibuprofenu opisywano nudności, wymioty, biegunkę, wzdęcia, zaparcia, dyspepsję, ból brzucha, smoliste stolce, krwawe wymioty, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenie zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4).

Podczas stosowania NLPZ zgłaszano występowanie obrzęku, nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca.

Badania kliniczne wskazują, że stosowanie ibuprofenu, szczególnie w dużych dawkach (2400 mg na dobę), może wiązać się z niewielkim wzrostem ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowych dotyczących naczyń tętniczych (np. zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu) (patrz punkt 4.4).

Podczas stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych opisywano występowanie związanych z zakażeniem stanów zapalnych (np. martwicze zapalenie powięzi). Jest to prawdopodobnie związane z mechanizmem działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Jeśli podczas stosowania produktu leczniczego Ibuprofen Alkaloid-INT wystąpią lub nasilą się objawy zakażenia, pacjentowi należy zalecić niezwłoczne zgłoszenie się do lekarza. Należy ocenić, czy istnieją wskazania do zastosowania leczenia przeciwbakteryjnego/antybiotykoterapii.

Podczas długotrwałego leczenia należy kontrolować morfologię krwi.

Pacjenta należy poinstruować, aby bezzwłocznie poinformował lekarza i przerwał przyjmowanie produktu leczniczego Ibuprofen Alkaloid-INT, jeśli występuje jeden z objawów reakcji nadwrażliwości, co może nastąpić nawet po pierwszym zażyciu leku. W takim przypadku wymagana jest natychmiastowa pomoc lekarza.

Pacjenta należy poinstruować, aby w razie silnego bólu w nadbrzuszu, smolistych stolców lub krwawych wymiotów odstawił produkt leczniczy i natychmiast zgłosił się do lekarza.

Poniżej wymieniono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania zdefiniowano jako:

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: $< 1/10\,000$

Nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Zdarzenie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo rzadko	Zaostrzenie stanów zapalnych związanych z zakażeniem (np. martwicze zapalenie powięzi), w wyjątkowych przypadkach podczas zakażenia wirusem ospy wietrznej - ciężkie zakażenia skóry i powikłania dotyczące tkanek miękkich.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Zaburzenia układu krwiotwórczego (niedokrwistość, leukopenia, trombocytopenia, pancytopenia, agranulocytoza). Pierwsze objawy: gorączka, ból gardła, powierzchowne owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, objawy grypopodobne, znaczne zmęczenie, krwawienie z nosa i skóry oraz powstawanie zasinień. W takich przypadkach zaleca się, by pacjent przerwał stosowanie tego produktu leczniczego, unikał samodzielnego leczenia się lekami przeciwbólowymi lub lekami przeciwgorączkowymi oraz skonsultował się z lekarzem.
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości ¹ Pokrzywka i świąd
	Bardzo rzadko	Ciężkie reakcje nadwrażliwości z objawami: obrzęk twarzy, języka i krtani, duszność, tachykardia, niedociśnienie (anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy lub ciężki wstrząs), zaostrzenie astmy.
	Nieznana	Reaktywność układu oddechowego obejmująca astmę, skurcz oskrzeli lub duszność.
Zaburzenia psychiczne	Bardzo rzadko	Reakcje psychotyczne, depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, takie jak ból głowy, zawroty głowy, bezsenność, pobudzenie, rozdrażnienie lub zmęczenie
	Bardzo rzadko	Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych ²
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Rzadko	Szumy uszne
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	Niewydolność serca, kołatanie serca i obrzęk, zawał mięśnia sercowego

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Zdarzenie niepożądane
	Nieznana	Zespół Kounisa
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze, zapalenie naczyń
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Dolegliwości ze strony układu pokarmowego, np. ból brzucha, nudności i dyspepsja, biegunka, wzdęcia, zaparcia, zgaga, wymioty, niewielka utrata krwi z przewodu pokarmowego, która może w wyjątkowych przypadkach prowadzić do niedokrwistości
	Niezbyt często	Wrzody przewodu pokarmowego, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenie zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4), zapalenie błony śluzowej żołądka
	Bardzo rzadko	Zapalenie przełyku i tworzenie się przeponopodobnych zwężeń jelita, zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zaburzenia czynności wątroby, uszkodzenie wątroby, szczególnie podczas długotrwałego leczenia, niewydolność wątroby, ostre zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Różnego rodzaju wysypki skórne
	Bardzo rzadko	Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR) (w tym rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwiczne oddzielanie się naskórka) Łysienie
	Nieznana	Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS) Ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. <i>Acute Generalised Exanthematous Pustulosis</i> , AGEP) Reakcje nadwrażliwości na światło
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	Uszkodzenie tkanek nerki (martwica brodawek) oraz zwiększenie stężenia mocznika we krwi; zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi.
	Bardzo rzadko	Obrzęki, szczególnie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub niewydolnością nerek, zespołem nerczycowym, śródmiąższowym zapaleniem nerek, któremu może towarzyszyć ostra niewydolność nerek.
Badania diagnostyczne	Rzadko	Zmniejszone stężenie hemoglobiny

Opis wybranych działań niepożądanych

¹ Po zastosowaniu ibuprofenu zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości. Mogą one obejmować nieswoiste reakcje alergiczne i anafilaksję, zaburzenia dróg oddechowych, włączając astmę, zaostrzenie astmy, skurcz oskrzeli lub duszność, lub rozmaite zaburzenia skóry, włączając

wysypkę różnego typu, świąd, pokrzywkę, plamicę, obrzęk naczynioruchowy oraz rzadziej, złuszczone i pęcherzowe dermatozy (w tym toksyczne oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy).

² Patogeneza polekowego aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych nie została w pełni poznana. Niemniej dostępne dane dotyczące związanego z NLPZ aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wskazują na reakcję immunologiczną (ze względu na czasowy związek z przyjmowaniem produktu leczniczego oraz ustępowanie objawów po odstawieniu produktu leczniczego). U pacjentów z istniejącymi chorobami autoimmunologicznymi (takimi jak toczeń rumieniowaty układowy, mieszana choroba tkanki łącznej) podczas leczenia ibuprofenem obserwowano pojedyncze przypadki objawów występujących w aseptycznym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych (takich jak sztywność karku, ból głowy, nudności, wymioty, gorączka lub zaburzenia świadomości).

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 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dawki ibuprofenu przekraczające 400 mg/kg mc. mogą wywoływać objawy toksyczności, choć nie należy wykluczać ryzyka działania toksycznego dla dawki powyżej 100 mg/kg mc.

Objawy

Objawy przedawkowania mogą obejmować nudności, wymioty, ból brzucha lub rzadziej biegunkę. Możliwe są również oczopląs, nieostre widzenie, szumy uszne, ból głowy i krwawienie z przewodu pokarmowego. Cięższe zatrucie wpływa toksycznie na ośrodkowy układ nerwowy i objawia się układowymi zawrotami głowy (vertigo), nieukładowymi zawrotami głowy, sennością, a sporadycznie pobudzeniem i dezorientacją, utratą przytomności lub śpiączką. Niekiedy mogą wystąpić napady drgawkowe. Podczas ciężkich zatruc może wystąpić kwasica metaboliczna, a czas protrombinowy/INR może być wydłużony, prawdopodobnie z powodu zaburzeń działania krążących w krwiobiegu czynników krzepnięcia. Może wystąpić ostra niewydolność nerek, uszkodzenie wątroby, niedociśnienie, depresja oddechowa i sinica. U pacjentów z astmą może wystąpić zaostrzenie objawów astmy.

Leczenie

Nie ma swoistego antidotum.

Leczenie powinno mieć charakter objawowy i podtrzymujący, zapewniając utrzymanie drożności dróg oddechowych i monitorowanie czynności serca i funkcji życiowych do czasu, gdy będą one stabilne. Należy rozważyć doustne podanie węgla aktywnego lub opróżnienie żołądka, jeśli pacjent zgłosi się w ciągu jednej godziny od zażycia potencjalnie toksycznej dawki. Jeśli ibuprofen został już wchłonięty, można podać substancje alkaliczne w celu usunięcia ibuprofenu o kwaśnym odczynie przez nerki. W razie częstych lub długotrwałych drgawek należy zastosować dożylnie diazepam lub

lorazepam. W razie nasilenia astmy zaleca się stosowanie leków rozszerzających oskrzela. Należy skontaktować się z lokalnym ośrodkiem zajmującym się zatruciami w celu uzyskania porady lekarskiej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, niesteroidowe; pochodne kwasu propionowego
Kod ATC: M01AE01

Ibuprofen jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ), którego skuteczność wynikająca z hamowania syntezy prostaglandyn wykazano w doświadczeniach na zwierzęcym modelu zapalenia. U ludzi ibuprofen zmniejsza ból, obrzęki i gorączkę związane ze stanem zapalnym. Ponadto ibuprofen odwracalnie hamuje agregację płytek krwi.

Skuteczność kliniczną ibuprofenu wykazano w leczeniu objawowym bólu o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, takiego jak ból zęba, ból głowy oraz w leczeniu objawowym gorączki.

Dawka przeciwbólowa dla dzieci to od 7 do 10 mg/kg mc. na dawkę, maksymalnie 30 mg/kg mc. na dobę. Produkt leczniczy Ibuprofen Alkaloid-INT zawiera ibuprofen, który, jak wykazano w badaniu otwartym, zaczyna działać po 15 minutach od podania i obniża gorączkę u dzieci do 8 godzin.

Dane eksperymentalne wskazują, że ibuprofen może konkurencyjnie hamować wpływ małych dawek kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi, gdy oba te produkty lecznicze podawane są jednocześnie. W pewnych badaniach farmakodynamicznych po przyjęciu pojedynczych dawek 400 mg ibuprofenu w ciągu 8 godzin przed lub 30 minut po podaniu dawki kwasu acetylosalicylowego o natychmiastowym uwalnianiu (81 mg) zaobserwowano osłabienie działania kwasu acetylosalicylowego na tworzenie się tromboksanów lub agregację płytek krwi. Mimo wątpliwości czy dane te można ekstrapolować do sytuacji klinicznych, nie można wykluczyć, że regularne, długotrwałe stosowanie ibuprofenu może zmniejszać kardioprotekcyjne działanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego. Uważa się, że sporadyczne przyjmowanie ibuprofenu nie ma istotnego znaczenia klinicznego (patrz punkt 4.5).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie przeprowadzono specjalnych badań farmakokinetycznych z udziałem dzieci. Dane pochodzące z literatury potwierdzają, że wchłanianie, metabolizm i eliminacja ibuprofenu u dzieci przebiega w taki sam sposób jak u osób dorosłych.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ibuprofen jest częściowo wchłaniany w żołądku, a następnie całkowicie w jelicie cienkim.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza stanowi około 99%.

Metabolizm i eliminacja

Po metabolizowaniu w wątrobie (hydroksylacja, karboksylacja, sprzęganie) nieczynne farmakologicznie metabolity są całkowicie eliminowane, głównie przez nerki (90%), a także z żółcią. Okres półtrwania u osób zdrowych, jak też dla pacjentów z chorobami wątroby lub nerek, wynosi od 1,8 do 3,5 godziny.

Niewydolność nerek

Ponieważ ibuprofen i jego metabolity są wydalane głównie przez nerki, u pacjentów z różnym stopniem niewydolności nerek mogą pojawić się zmiany farmakokinetyki substancji czynnej. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zgłaszano zmniejszenie wiązania białek, zwiększenie stężeń w osoczu dla całkowitego ibuprofenu i niezwiązanego enancjomeru (S)- ibuprofenu, większe wartości AUC dla enancjomeru (S)- ibuprofenu i zwiększenie wartości stosunku AUC dla enancjomerów (S/R) w porównaniu ze zdrowymi osobami. W końcowym stadium choroby nerek u pacjentów dializowanych, średnie wartości wolnych frakcji ibuprofenu wynosiły około 3% wobec około 1% u zdrowych ochotników. Ciężkie zaburzenia czynności nerek mogą prowadzić do gromadzenia się metabolitów ibuprofenu. Znaczenie tego efektu jest nieznane. Metabolity mogą być usuwane za pomocą hemodializy (patrz również punkt 4.3).

Niewydolność wątroby

Choroby wątroby o podłożu alkoholowym z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami wątroby nie powodowały znacznych zmian parametrów farmakokinetycznych. Choroby wątroby mogą wpływać na kinetykę dyspozycji ibuprofenu. U pacjentów z marskością wątroby z umiarkowanymi zaburzeniami wątroby (stopień 6–10 według skali Child-Pugh) zaobserwowano średnio 2–krotne wydłużenie okresu półtrwania, a enancjomeryczny stosunek AUC (S/R) był znacznie mniejszy w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych ochotników, co sugeruje zaburzenia metaboliczne inwersji enancjomeru (R)-ibuprofenu do aktywnego (S)-enancjomeru (patrz także punkt 4.3).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Subchroniczna i przewlekła toksyczność ibuprofenu w badaniach na zwierzętach przejawiała się głównie w postaci zmian i owrzodzeń w przewodzie pokarmowym.

Badania *in vitro* i *in vivo* nie wykazały klinicznie istotnych dowodów mutagennego działania ibuprofenu. Badania na szczurach i myszach nie wykazały rakotwórczego działania ibuprofenu.

Ibuprofen hamował owulację u królików i prowadził do zaburzeń implantacji u różnych gatunków zwierząt (króliki, szczury, myszy). Badania doświadczalne na szczurach i królikach wykazały, że ibuprofen przenika przez łożysko. Po podaniu dawki toksycznej dla samicy zwiększyła się częstość występowania wad rozwojowych (uszkodzenia defekty przegrody międzykomorowej) u potomstwa szczurów.

Ibuprofen stanowi zagrożenie dla środowiska wodnego (patrz punkt 6.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicerol

Guma ksantan

Celuloza mikrokrystaliczna

Karmeloza sodowa

Polisorbat 80

Disodu edetynian

Sukraloza

Kwas cytrynowy jednowodny (E 330)

Sodu cytrynian dwuwodny (E 331)

Sodu benzoatan (E211)

Aromat winogronowy (zawiera glikol propylenowy E1520 oraz substancje nadające smak i zapach)

Aromat maskujący smak (zawiera glikol propylenowy E1520 oraz substancje nadające smak i zapach)

Symetykon emulsja 30%

Sodu chlorek

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po pierwszym otwarciu: 6 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła brązowego (typu III) o pojemności 125 ml, zamknięta zakrętką (z PP) z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, zawierająca 100 ml zawiesiny doustnej. Pudełko tekturowe zawiera jedną butelkę i jedną strzykawkę doustną do odmierzania dawki. Strzykawka doustna o pojemności 5 ml jest wyskalowana do odmierzania dawek 1,25 ml, 2,5 ml, 3,75 ml i 5 ml.

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

Ten produkt leczniczy stanowi zagrożenie dla środowiska (patrz punkt 5.3). Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Alkaloid-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče, Słowenia
Tel.: + 386 1 300 42 90
Fax: + 386 1 300 42 91
email: info@alkaloid.si

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 26072

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.11.2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15.02.2024