

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Byfonden, 400 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 400 mg ibuprofenu (w postaci 684 mg ibuprofenu lizynianu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

- Tabletka powlekana

Podłużne, obustronnie wypukłe, białe lub kremowe tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie.

Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej rozkruszenie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

Wymiary każdej tabletki wynoszą około 20,0 mm × 8,0 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Krótkotrwałe leczenie objawowe bólu o małym lub umiarkowanym nasileniu, np. bólu głowy, migreny, bólu zęba, bólów menstruacyjnych, bólu mięśni, bólu pleców, bólu reumatycznego, gorączki oraz objawów towarzyszących przeziębieniu i grypie.

Byfonden jest wskazany do stosowania u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat i masie ciała od 40 kg.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Dorośli i młodzież o masie ciała ≥ 40 kg (w wieku od 12 lat):

W przypadku konieczności stosowania tego produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku od 12 do 18 lat dłużej niż 3 dni lub w przypadku nasilenia objawów należy skonsultować się z lekarzem.

Dorośli pacjenci powinni skonsultować się z lekarzem w przypadku utrzymywania się lub nasileniu objawów, lub w przypadku konieczności stosowania tego produktu dłużej niż 5 dni w leczeniu bólu lub dłużej niż 3 dni w leczeniu migreny lub gorączki.

Zalecana dawka to 1 tabletka popijana wodą, maksymalnie trzy razy na dobę, w zależności od potrzeb.

Należy zachować odstęp co najmniej 6 godzin pomiędzy kolejnymi dawkami.

Nie przyjmować więcej niż 3 tabletki (1200 mg ibuprofenu) w ciągu 24 godzin.

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

Szczególne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież:

Stosowanie produktu Byfonen jest przeciwwskazane u młodzieży o masie ciała mniejszej niż 40 kg oraz u dzieci w wieku poniżej 12 lat (patrz punkt 4.3).

Osoby w podeszłym wieku:

Nie ma konieczności dostosowania dawki. Ze względu na możliwe działania niepożądane (patrz punkt 4.4) zaleca się szczególnie uważne monitorowanie pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenie czynności nerek:

Nie ma konieczności zmniejszenia dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (pacjenci z ciężką niewydolnością nerek, patrz punkt 4.3).

Zaburzenie czynności wątroby (patrz punkt 5.2):

Nie ma konieczności zmniejszenia dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Produkt przeznaczony wyłącznie do podawania doustnego i krótkotrwałego stosowania.

Tabletkę powlekaną należy przyjmować, popijając wodą.

Pacjentom z wrażliwym żołądkiem zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Byfonen z pokarmem.

4.3 Przeciwwskazania

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

Pacjenci, u których w wywiadzie występowały reakcje nadwrażliwości (np. skurcz oskrzeli, astma, zapalenie błony śluzowej nosa, obrzęk naczynioruchowy lub pokrzywka) na aspirynę (kwas acetylosalicylowy) lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).

Czynna lub nawracająca choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy lub krwawienie (czyli co najmniej dwa oddzielone w czasie udokumentowane epizody owrzodzenia lub krwawienia).

Stwierdzone w wywiadzie krwawienie lub perforacja przewodu pokarmowego związane ze stosowaniem NLPZ.

Ciężka niewydolność serca (klasa IV wg NYHA), niewydolność nerek lub niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4).

Ostatni trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).

Pacjenci z czynnym krwawieniem z naczyń mózgowych lub innym czynnym krwawieniem.

Pacjenci z zaburzeniami krwiotworzenia o niewyjaśnionej etiologii.

Pacjenci z ciężkim odwodnieniem (na skutek wymiotów, biegunki lub niedostatecznej podaży płynów).

Młodzież o masie ciała poniżej 40 kg oraz dzieci w wieku poniżej 12 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania niepożądane można zmniejszyć stosując najmniejszą skuteczną dawkę przez możliwie najkrótszy czas konieczny do opanowania objawów (patrz informacje o ryzyku powikłań ze strony układu pokarmowego i układu krążenia poniżej).

U osób w podeszłym wieku stwierdza się większą częstość występowania działań niepożądanych po zastosowaniu NLPZ, szczególnie krwawienia z przewodu pokarmowego i perforacji przewodu pokarmowego, które mogą prowadzić do zgonu.

Układ oddechowy:

U pacjentów, u których występuje czynna lub w wywiadzie astma oskrzelowa lub choroby alergiczne może wystąpić skurcz oskrzeli.

Inne NLPZ:

Należy unikać stosowania ibuprofenu łącznie z innymi NLPZ, w tym z wybiórczymi inhibitorami cyklooksygenazy-2 (patrz punkt 4.5).

Toczeń układowy rumieniowaty i mieszana choroba tkanki łącznej:

W przebiegu toczenia układowego rumieniowatego i mieszanej choroby tkanki łącznej stwierdza się zwiększone ryzyko aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (patrz punkt 4.8).

Nerki:

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek może dojść do dalszego pogorszenia się wydolności nerek (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Wątroba:

Zaburzenia wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Wpływ na układ krążenia i krążenie mózgowe:

Zaleca się zachowanie ostrożności (skonsultowanie się z lekarzem lub farmaceutą) przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub niewydolnością serca w wywiadzie, gdyż w związku ze stosowaniem NLPZ zgłaszano przypadki zatrzymania płynów w organizmie, nadciśnienia tętniczego i obrzęków.

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

W przypadku pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca (NYHA II-III), rozpoznaną chorobą niedokrwinną serca, chorobą naczyń obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgowych leczenie ibuprofenem należy stosować po jego starannym rozważeniu, przy czym należy unikać stosowania dużych dawek (2400 mg/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/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.

Upośledzenie płodności kobiet:

Istnieją dowody na to, że leki hamujące cyklooksygenazę i (lub) syntezę prostaglandyn mogą zaburzać płodność u kobiet poprzez wpływ na owulację. Działanie to jest przemijające i ustępuje po odstawieniu produktu leczniczego.

Wpływ na układ pokarmowy:

NLPZ należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z chorobami układu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna), gdyż może dojść do zaostrzenia tych schorzeń (patrz punkt 4.8).

Przypadki krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji przewodu pokarmowego, w tym zakończone zgonem, opisywano w przypadku wszystkich NLPZ, w dowolnym momencie ich stosowania i to zarówno z poprzedzającymi objawami ostrzegawczymi, jak i bez nich, oraz z występowaniem powikłań ze strony przewodu pokarmowego w wywiadzie, jak i bez tego rodzaju powikłań.

Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji przewodu pokarmowego zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki NLPZ, u pacjentów z owrzodzeniami trawiennymi w wywiadzie, szczególnie jeśli były powikłane krwotokiem lub perforacją (patrz punkt 4.3), a także u osób w podeszłym wieku. Pacjenci ci powinni rozpoczynać stosowanie od najmniejszej dostępnej dawki.

Pacjenci ze stwierdzonymi w wywiadzie działaniami toksycznymi w obrębie przewodu pokarmowego, szczególnie osoby w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszelkie nietypowe objawy brzuszne (szczególnie krwawienie z przewodu pokarmowego), zwłaszcza w początkowym okresie leczenia.

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów stosujących jednocześnie inne leki, mogące zwiększać ryzyko owrzodzenia przewodu pokarmowego lub krwawienia z przewodu pokarmowego, np. doustne glikokortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe, np. warfarynę, wybiórcze inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny lub leki przeciwplatekcyjne, np. aspirynę (kwas acetylosalicylowy) (patrz punkt 4.5).

W razie wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego lub owrzodzenia przewodu pokarmowego należy przerwać stosowanie ibuprofenu.

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

W związku ze stosowaniem ibuprofenu zgłaszano występowanie ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCAR), w tym złuszczone zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), pęcherzowa 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 w pierwszym miesiącu leczenia. Jeżeli pojawią się objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na te działania, należy natychmiast odstawić ibuprofen i rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia (w stosownych przypadkach).

W wyjątkowych przypadkach powodem ciężkich powikłań zakaźnych w obrębie skóry i tkanki podskórnej może być ospa wietrzna. Na chwilę obecną nie można wykluczyć, że pewną rolę w nasilaniu tych zakażeń mogą odgrywać NLPZ. W związku z tym, może być wskazane unikanie stosowania produktu leczniczego Byfona w przypadku ospy wietrznej.

Pozostałe uwagi:

Zaleca się zachowanie ostrożności:

- u pacjentów z wrodzonymi zaburzeniami metabolizmu porfiryny (np. ostra porfiria przerywana),
- bezpośrednio po dużym zabiegu chirurgicznym,
- w przypadku odwodnienia,
- u pacjentów, u których wystąpiły w przeszłości reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne na inne substancje, gdyż mogą oni być narażeni na zwiększone ryzyko reakcji nadwrażliwości na Byfona,

- u pacjentów z katarzem siennym, polipami nosa lub przewlekłymi chorobami układu oddechowego typu obturacyjnego, gdyż u tych pacjentów występuje zwiększone ryzyko reakcji alergicznych. Reakcje te mogą mieć postać napadów astmy (tzw. astma analgetyczna), obrzęku naczynioruchowego (Quincke'go) lub pokrzywki.

Ciężkie, ostre reakcje nadwrażliwości (np. wstrząs anafilaktyczny) występują bardzo rzadko. Stosowanie produktu leczniczego Byfonden należy przerwać natychmiast po pojawieniu się pierwszych objawów reakcji nadwrażliwości. Fachowy personel medyczny musi wdrożyć odpowiednie postępowanie, stosownie do występujących objawów.

Ibuprofen, substancja czynna produktu leczniczego Byfonden, może w sposób przemijający hamować czynność płytek krwi (hamować ich agregację). W związku z tym zaleca się uważne monitorowanie pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi.

W przypadku długotrwałego stosowania produktu leczniczego Byfonden konieczne jest regularne kontrolowanie parametrów czynności wątroby i nerek oraz morfologii krwi z rozmazem.

Długotrwałe stosowanie dowolnych leków przeciwbólowych z powodu bólu głowy może paradoksalnie zwiększyć jego nasilenie. Jeśli pacjent podejrzewa lub posiada pewność, że taka właśnie sytuacja ma miejsce, powinien zasięgnąć porady lekarskiej, a produkt leczniczy odstawić. Ból głowy spowodowany nadużywaniem leków (polekowy ból głowy) należy podejrzewać u pacjentów, u których często lub wręcz codziennie pojawiają się bóle głowy pomimo (lub z powodu) regularnego stosowania leków przeciwbólowych.

Ogólnie, nawykowe przyjmowanie leków przeciwbólowych, szczególnie produktów zawierających kilka substancji przeciwbólowych, może prowadzić do trwałego uszkodzenia nerek z towarzyszącym ryzykiem rozwoju niewydolności nerek (nefropatia analgetyczna). Ryzyko to może być nasilane przez wysiłek fizyczny związany z utratą elektrolitów i odwodnieniem.

Jednoczesne stosowanie NLPZ z alkoholem może prowadzić do częstszego występowania działań niepożądanych tej grupy produktów leczniczych, szczególnie działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego i ośrodkowego układu nerwowego.

NLPZ mogą maskować objawy zakażenia i gorączkę.

Maskowanie objawów zakażenia podstawowego:

Byfonden może maskować objawy podmiotowe 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 Byfonden 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.

Dzieci i młodzież

U młodzieży z odwodnieniem istnieje ryzyko zaburzenia czynności nerek.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Aspiryna (kwas acetylosalicylowy)

Jednoczesne stosowanie aspiryny (kwasu acetylosalicylowego) i ibuprofenu nie jest zalecane ze względu na możliwość nasilenia działań niepożądanych, chyba, że lekarz zalecił stosowanie aspiryny (kwasu acetylosalicylowego) w małych dawkach (nieprzekraczających 75 mg/dobę) (patrz punkt 4.4).

Dane doświadczalne wskazują, że ibuprofen może kompetycyjnie hamować działanie małych dawek aspiryny (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 aspiryny (kwasu acetylosalicylowego). Uważa się, że sporadyczne przyjmowanie ibuprofenu nie ma istotnego znaczenia klinicznego (patrz punkt 5.1).

Inne NLPZ, w tym wybiórcze inhibitory cyklooksygenazy-2:

Należy unikać jednoczesnego stosowania dwóch lub większej liczby NLPZ, gdyż może to prowadzić do zwiększenia ryzyka działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Glikokortykosteroidy: gdyż mogą one zwiększać ryzyko owrzodzeń przewodu pokarmowego lub krwawień z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwnadciśnieniowe (inhibitory ACE, leki beta-aderenolityczne i blokery receptora angiotensyny II) i leki moczopędne: NLPZ mogą osłabiać działanie leków moczopędnych i innych leków przeciwnadciśnieniowych. U niektórych pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (np. pacjentów odwodnionych lub pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniem czynności nerek) jednoczesne podawanie inhibitora ACE, blokerów receptora beta lub blokera receptora angiotensyny II jednocześnie z inhibitorem cyklooksygenazy może prowadzić do jeszcze większego pogorszenia czynności nerek, w tym do ostrej niewydolności nerek, która zwykle jest odwracalna. Dlatego tego rodzaju połączenia należy stosować z zachowaniem ostrożności, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni utrzymywać odpowiedni poziom nawodnienia i należy rozważyć okresowe monitorowania czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Byfonen i leków moczopędnych oszczędzających potas może prowadzić do hiperkaliemii.

Leki przeciwzakrzepowe: NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych, np. warfaryny (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwplatek i wybiórcze inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI): zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Digoksyna, fenytoina, sole litu: Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Byfonen z digoksyną, fenytoiną lub solami litu może prowadzić do zwiększenia stężenia tych leków w surowicy. Podczas prawidłowego stosowania omawianego produktu leczniczego (czyli przez maksymalnie 3 doby) kontrolowanie stężenia litu, digoksyny i fenytoiny w surowicy nie jest generalnie konieczne.

Metotreksat: Podanie produktu leczniczego Byfonen w okresie 24 godzin przed podaniem metotreksatu lub w okresie 24 godzin po jego podaniu może prowadzić do zwiększenia stężenia metotreksatu i nasilenia jego działań toksycznych.

Probenecyd i sulfinpirazon: Produkty lecznicze zawierające probenecyd lub sulfinpirazon mogą spowalniać wydalanie ibuprofenu z organizmu.

Pochodne sulfonilomocznika: Badania kliniczne wykazały interakcje między NLPZ a lekami przeciwcukrzycowymi (pochodnymi sulfonilomocznika). Rzadko zgłaszano przypadki hipoglikemii u pacjentów przyjmujących jednocześnie pochodną sulfonilomocznika i ibuprofen. Jako środek ostrożności podczas jednoczesnego przyjmowania tych leków zaleca się kontrolowanie stężenia glukozy we krwi.

Cyklosporyna: Zwiększone ryzyko nefrotoksyczności.

Mifepryston: NLPZ nie należy stosować w okresie 8-12 dni po podaniu mifeprystonu, gdyż mogą one osłabiać jego działanie.

Takrolimus: Możliwe zwiększenie ryzyka nefrotoksyczności w przypadku podawania NLPZ jednocześnie z takrolimusem.

Zydowudyna: Zwiększenie ryzyka toksycznego wpływu na układ krwiotwórczy w przypadku podawania NLPZ jednocześnie z zydowudyną. Istnieją dane wskazujące na zwiększone ryzyko wylewów krwi do stawów i powstawania krwiaków u zakażonych wirusem HIV chorych na hemofilię otrzymujących jednocześnie zydowudynę i ibuprofen.

Chinolony: Z danych uzyskanych w badaniach na zwierzętach wynika, że NLPZ mogą zwiększać ryzyko drgawek związanych ze stosowaniem chinolonów. Pacjenci przyjmujący NLPZ z chinolonami mogą być narażeni na zwiększone ryzyko drgawek.

Wyciągi roślinne: Miłorząb dwuklapowy (*Ginkgo biloba*) może zwiększać ryzyko krwawień związanych ze stosowaniem NLPZ.

Inhibitory CYP2C9: Jednoczesne stosowanie ibuprofenu z inhibitorami CYP2C9 może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na ibuprofen (substrat CYP2C9). W badaniu z worykonazolem i flukonazolem (inhibitorów CYP2C9) wykazano zwiększoną ekspozycję o około 80-100% na S (+) - ibuprofen. W razie jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP2C9 należy rozważyć zmniejszenie dawki ibuprofenu, szczególnie w przypadku stosowania dużych dawek ibuprofenu z worykonazolem albo flukonazolem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na ciążę i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Dane uzyskane w badaniach epidemiologicznych sugerują zwiększone ryzyko poronień i rozwoju wad wrodzonych serca i wytrzewienia po stosowaniu inhibitorów syntezy prostaglandyn we wczesnej ciąży. Odnotowano zwiększenie bezwzględnego ryzyka rozwoju wad wrodzonych układu krążenia z poniżej 1% do około 1,5%. Wydaje się, że ryzyko to zwiększa się z dawką i czasem trwania leczenia. U zwierząt wykazano, że podawanie inhibitorów syntezy prostaglandyn prowadzi do zwiększenia strat przed- i poimplantacyjnych oraz obumarcia zarodka lub płodu. Dodatkowo, u zwierząt otrzymujących inhibitory syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy zgłaszano zwiększoną częstość występowania różnych wad wrodzonych, w tym dotyczących układu krążenia.

Od 20. tygodnia ciąży, stosowanie produktu leczniczego Byfonen 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, produktu leczniczego Byfonen nie należy stosować w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, chyba że jest to zdecydowanie konieczne.

W przypadku stosowania produktu Byfonen u kobiety próbującej zajść w ciążę bądź w pierwszym lub drugim trymestrze ciąży, należy stosować jak najmniejszą dawkę i podawać lek możliwie najkrócej. Należy rozważyć przedporodowe monitorowanie w kierunku małowodzia i zwężenia przewodu tętniczego po ekspozycji na produkt leczniczy Byfonen przez kilka dni od 20. tygodnia ciąży. W przypadku stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Byfonen.

W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą powodować:

- w organizmie płodu:
 - działania toksyczne w obrębie układu krążenia i układu oddechowego (zwężenie i (lub) przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego i rozwój nadciśnienia płucnego);
 - zaburzenia czynności nerek, która może ulegać progresji do niewydolności nerek i małowodzia (patrz powyżej);
- w organizmie matki i noworodka, pod koniec ciąży:

- ewentualne wydłużenie czasu krwawienia, efektu antyagregacyjnego, który może wystąpić nawet przy bardzo niskich dawkach;
- zahamowanie czynności skurczowej macicy prowadząc do opóźnienia lub wydłużenia akcji porodowej.

W związku z powyższym stosowanie produktu Byfonen jest przeciwwskazane w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

W nielicznych badaniach ibuprofen występuje w mleku kobiet karmiących piersią w bardzo małym stężeniu, a jego wpływ na organizm dziecka karmionego piersią jest mało prawdopodobny.

Płodność

Patrz punkt 4.4 dotyczący płodności kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ibuprofen nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ze względu jednak na to, że w przypadku stosowania dużych dawek produktu leczniczego Byfonen mogą wystąpić takie działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego, jak zmęczenie i zawroty głowy, zdolność reagowania, aktywnego uczestnictwa w ruchu drogowym i obsługiwanie maszyn może być zaburzona w pojedynczych przypadkach. Dotyczy to w szczególności przypadków jednoczesnego picia alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Przedstawiony poniżej wykaz działań niepożądanych obejmuje wszystkie działania niepożądane, które stwierdzono podczas stosowania ibuprofenu, w tym działania niepożądane stwierdzone podczas długotrwałego stosowania w dużych dawkach u pacjentów z chorobami reumatycznymi. Podane częstości, wykraczające poza bardzo rzadkie doniesienia, odnoszą się do krótkotrwałego stosowania dawek dobowych ibuprofenu nieprzekraczających 1200 mg doustnie i nieprzekraczających 1800 mg w przypadku czopków.

Należy pamiętać o tym, że wymienione działania niepożądane w większości przypadków zależą od podanej dawki i wykazują różnice międzyosobnicze.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane dotyczą układu pokarmowego. Mogą wystąpić owrzodzenia trawienne, perforacja przewodu pokarmowego lub krwawienie z przewodu pokarmowego, które w części przypadków mogą prowadzić do zgonu, szczególnie u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Po podaniu tego produktu leczniczego opisywano przypadki nudności, wymiotów, biegunki, wzdęć, zaparcia, dyspepsji, bólu brzucha, smolistych stolców, wymiotów krwią, wrzodziejącego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, zaostrenia zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4). Rzadziej stwierdzano przypadki zapalenia błony śluzowej żołądka. W szczególności ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego jest zależne od zakresu stosowanych dawek i okresu podawania produktu.

W związku ze stosowaniem NLPZ opisywano przypadki obrzęków, nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca.

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

W obrębie każdej kategorii częstości, działania niepożądane wymieniono w kolejności od najcięższych do mniej ciężkich.

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko (od $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo rzadko	W związku ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych opisywano przypadki zaostrzenia stanu zapalnego spowodowanego przez zakażenia (np. rozwój martwiczego zapalenia powięzi). Jest to prawdopodobnie związane z mechanizmem działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Jeśli w trakcie stosowania produktu leczniczego Byfonen pojawią się lub nasilą się objawy zakażenia, pacjent powinien niezwłocznie zgłosić się do lekarza. Należy wówczas ustalić, czy istnieją wskazania do leczenia zakażenia/antybiotykoterapii.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Zaburzenia krwiotworzenia (niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość, pancytopenia, agranulocytoza). Pierwszymi objawami może być gorączka, zapalenie gardła, powierzchowne owrzodzenia jamy ustnej, objawy grypopodobne, nasilone zmęczenie, krwawienia z nosa i podskórne wylewy krwi. W tych przypadkach pacjentowi należy polecić zaprzestanie stosowania tego produktu leczniczego, unikanie przyjmowania jakichkolwiek leków przeciwbólowych i przeciwgorączkowych bez porozumienia z lekarzem i skonsultowanie się z lekarzem. W przypadku długotrwałego stosowania należy regularnie kontrolować morfologię krwi.
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości ze zmianami skórnymi i świądem, a także napady astmy (którym może towarzyszyć zmniejszenie ciśnienia tętniczego), zaostrzenie astmy, skurcz oskrzeli, duszność. Pacjentowi należy polecić, aby w takim przypadku natychmiast poinformował lekarza i przerwał przyjmowanie produktu leczniczego Byfonen.
	Bardzo rzadko	Mogą wystąpić ciężkie uogólnione reakcje nadwrażliwości. Mogą się one objawiać obrzękiem twarzy, obrzękiem języka, obrzękiem wewnętrznej części krtani ze zwężeniem dróg oddechowych, niewydolnością oddechową, częstoskurczem, zmniejszeniem ciśnienia tętniczego, a nawet zagrażającym życiu wstrząsem. W razie wystąpienia opisanych powyżej objawów, które mogą pojawić się nawet po pierwszej dawce, konieczne jest natychmiastowe uzyskanie pomocy lekarskiej.

		W przypadku ibuprofenu opisywano objawy aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych obejmujące sztywność karku, ból głowy, nudności, wymioty, gorączkę i zaburzenia świadomości. Szczególnie predysponowani wydają się pacjenci z chorobami autoimmunologicznymi (toczeń rumieniowaty układowy, mieszana choroba tkanki łącznej).
Zaburzenia psychiczne	Bardzo rzadko	Reakcje psychotyczne, depresja.
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, np. ból głowy, zawroty głowy, bezsenność, pobudzenie psychoruchowe, drażliwość lub zmęczenie.
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zaburzenia widzenia.
Zaburzenia ucha i błędnika	Rzadko	Szumy uszne.
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	Kołatanie serca, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego.
	Nieznana	Zespół Kounisa
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze, zapalenie naczyń.
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Objawy ze strony układu pokarmowego, takie jak zgaga, ból brzucha, nudności, wymioty, wzdęcia, biegunka, zaparcia oraz nieznaczna utrata krwi z przewodu pokarmowego mogąca w wyjątkowych przypadkach wywołać niedokrwistość.
	Niezbyt często	Owrzodzenia przewodu pokarmowego, w przebiegu których może dojść do krwawienia i perforacji. 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, zapalenie trzustki, powstawanie przeponopodobnych zwężeń światła jelita. Pacjenta należy pouczyć o konieczności zaprzestania stosowania produktu leczniczego i natychmiastowego skonsultowania się z lekarzem w przypadku wystąpienia nasilonego bólu w nadbrzuszu, smolistych stolców lub krwawych wymiotów.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zaburzenie czynności wątroby, uszkodzenie wątroby, szczególnie po długotrwałym stosowaniu, niewydolność wątroby, ostre zapalenie wątroby.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Różnorodne zmiany skórne.

	Bardzo rzadko	Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR) (w tym rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwice oddzielanie się naskórka). Łysienie. W wyjątkowych przypadkach w trakcie ospy wietrznej mogą wystąpić ciężkie zakażenia skóry i powikłania w obrębie tkanki podskórnej (patrz „Zakażenia i zarażenia pasożytnicze”).
	Nieznana	Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS); Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP). Reakcje nadwrażliwości na światło.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	W rzadkich przypadkach może dochodzić do uszkodzenia nerek (martwica brodawek nerkowych) i zwiększenia stężenia kwasu moczowego.
	Bardzo rzadko	Powstanie obrzęków, szczególnie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub niewydolnością nerek, zespołem nerczycowym, śródmiąższowym zapaleniem nerek, któremu może towarzyszyć ostra niewydolność nerek. Należy w związku z tym regularnie kontrolować czynność nerek.

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

PL-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

W przypadku dawek poniżej 100 mg/kg mc. wystąpienie objawów przedawkowania jest mało prawdopodobne.

Objawy

U większości pacjentów, którzy przyjęli klinicznie istotną dawkę NLPZ, nie pojawiają się inne objawy niż nudności, wymioty, ból w nadbrzuszu lub rzadziej, biegunka. Możliwe jest też pojawienie się szumów usznych, bólu głowy i krwawienia z przewodu pokarmowego. W cięższych przypadkach zatrucia mogą wystąpić objawy toksycznego wpływu na ośrodkowy układ nerwowy, takie jak senność, sporadycznie pobudzenie, a także dezorientacja i śpiączka. Sporadycznie mogą pojawiać się drgawki. U dzieci mogą pojawiać się mioklonie. W poważnych przypadkach zatrucia może rozwinąć się kwasica metaboliczna i może dojść do wydłużenia się czasu protrombinowego/zwiększenia INR, co jest najprawdopodobniej konsekwencją wpływu na działanie krążących czynników krzepnięcia

krwi. Może dojść do ostrej niewydolności nerek, uszkodzenia wątroby, zasłabnięcia, niedociśnienia tętniczego, oczopląsu, hipotermii, depresji oddechowej i sinicy. Długotrwałe stosowanie dawek większych niż zalecane lub przedawkowanie może spowodować kwasicę kanalików nerkowych i hipokaliemię. U osób chorujących na astmę możliwe jest też zaostrzenie astmy.

Postępowanie

Nie jest znana swoista odtrutka. Postępowanie powinno mieć charakter objawowy i wspomagający podstawowe czynności życiowe i powinno obejmować utrzymywanie drożności dróg oddechowych i monitorowanie serca i parametrów życiowych do osiągnięcia stabilizacji stanu chorego. Należy rozważyć zastosowanie węgla aktywowanego, jeśli od przyjęcia potencjalnie toksycznej ilości leku nie minęła godzina. W przypadku często występujących lub przedłużających się napadów drgawek należy zastosować dożylnie diazepam lub lorazepam. W przypadku astmy podać leki rozszerzające oskrzela.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, niesteroidowe, pochodne kwasu propionowego

Kod ATC: M01AE01

Lizynian ibuprofenu to sól lizynowa ibuprofenu.

Mechanizm działania

Ibuprofen należy do grupy NLPZ, będący pochodną kwasu propionowego, który okazał się skuteczny przez hamowanie syntezy prostaglandyn. U ludzi ibuprofen zmniejsza nasilenie związanych z odczynem zapalnym dolegliwości bólowych, obrzęków i gorączki. Ponadto ibuprofen w sposób odwracalny hamuje agregację płytek krwi. Po podaniu doustnym lizynian ibuprofenu ulega dysocjacji do ibuprofenu w postaci wolnego kwasu oraz lizyny. Lizyna nie posiada żadnego znanego działania farmakologicznego. Właściwości farmakologiczne lizynianu ibuprofenu są zatem takie same jak ibuprofenu w postaci wolnego kwasu.

Dane kliniczne wykazują, że przyjęcie 1 tabletki zawierającej 684 mg lizynianu ibuprofenu (co odpowiada 400 mg ibuprofenu) może złagodzić ból do 8 godzin.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dane doświadczalne wskazują, że ibuprofen może kompetycyjnie hamować działanie małych dawek aspiryny (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 aspiryny (kwasu acetylosalicylowego) o natychmiastowym uwalnianiu (81 mg), lub 30 minut po jej podaniu, występuje osłabienie wpływu aspiryny (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 aspiryny (kwasu acetylosalicylowego). Uważa się, że sporadyczne przyjmowanie ibuprofenu nie ma istotnego znaczenia klinicznego (patrz punkt 4.5).

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Większość danych farmakokinetycznych uzyskanych po podaniu ibuprofenu w postaci wolnego kwasu ma zastosowanie również do lizynianu ibuprofenu.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ibuprofen ulega częściowemu wchłonięciu w żołądku, a następnie całkowitemu wchłonięciu w jelicie cienkim. Maksymalne stężenie w osoczu stwierdzane jest w ciągu 1-2 godzin po

podaniu ibuprofenu w postaci wolnego kwasu zawartego w doustnych produktach stałych o natychmiastowym uwalnianiu. Ibuprofen ulega jednak szybszemu wchłanianiu z przewodu pokarmowego po podaniu produktu Byfonen, maksymalne stężenie w surowicy osiągane jest wówczas po upływie około 30 minut od podania na czczo (mediana T_{max}) (badanie BE UBI-540-16 przeprowadzone w roku 2016).

Dystrybucja

Stopień wiązania z białkami osocza wynosi około 99%.

Metabolizm

Ibuprofen metabolizowany jest w wątrobie (hydroksylacja, karboksylacja).

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji u zdrowych ochotników oraz u osób z chorobami wątroby i nerek wynosi 1,8-3,5 godziny. Farmakologicznie nieczynne metabolity ulegają całkowitej eliminacji, głównie drogą nerkową (90%), ale również z żółcią.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Obserwowane objawy toksyczności subchronicznej i przewlekłej ibuprofenu w doświadczeniach na zwierzętach miały głównie postać zmian i owrzodzeń przewodu pokarmowego. W badaniach *in vitro* i *in vivo* nie stwierdzono żadnych istotnych klinicznie dowodów świadczących o działaniu mutagennym ibuprofenu. W badaniach na szczurach i myszach nie stwierdzono żadnych cech wskazujących na działanie rakotwórcze ibuprofenu.

Ibuprofen prowadził do zahamowania owulacji u królików oraz do zaburzeń implantacji u różnych gatunków zwierząt (u królików, szczurów, myszy). W badaniach doświadczalnych wykazano, że ibuprofen przenika przez łożysko. Przy stosowaniu dawek toksycznych dla organizmu matki obserwowano zwiększoną częstość występowania wad wrodzonych (przypadki ubytku przegrody międzykomorowej).

Ibuprofen może mieć szkodliwy wpływ na organizmy wodne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna krzemowana

Kopowidon

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Opadry 200 White 200F280000 (alkohol poliwinylowy, częściowo hydrolizowany, tytanu dwutlenek (E 171), talk, makrogol 4000, kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimeru (1:1), sodu wodorowęglan).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane pakowane są w białe opakowania blistrowe z folii PVC/PVDC/Aluminium lub alternatywnie, białe opakowania blistrowe z folii PVC/PVDC/Aluminium wzmocnione warstwą PET, z zabezpieczeniem uniemożliwiającym otwarcie przez dzieci.

Produkt Byfonen jest dostępny w blistrach zawierających 10, 12, 20 lub 24 tabletki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez 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

Alkaloid-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana – Črnuče
Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24825

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.07.2018

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14.12.2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

18.11.2024