

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ibuprofen TZF, 400 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera: 400 mg ibuprofenu (*Ibuprofenum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 4,76 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Tabletki koloru białego, obustronnie wypukłe, gładkie po obu stronach.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Bóle różnego pochodzenia o nasileniu słabym do umiarkowanego:

- bóle głowy (w tym migreny),
- bóle zębów,
- bóle mięśni, stawów i kości (w tym bóle pleców),
- bóle pourazowe, pooperacyjne, w tym związane z zabiegiem stomatologicznym,
- bolesne miesiączkowanie.

Stany gorączkowe różnego pochodzenia (między innymi w przebiegu grypy, przeziębienia).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Jeśli konieczne jest stosowanie produktu leczniczego dłużej niż 3 dni lub jeśli objawy ulegają nasileniu, pacjent powinien skonsultować się z lekarzem.

Maksymalna dawka dobową nie może przekroczyć 1200 mg.

Dawkowanie

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

Zwykle stosuje się 400 mg (1 tabletkę), w razie potrzeby dawkę można powtórzyć 3 razy na dobę, zachowując odstęp 4 godzinny. Maksymalna dawka dobową nie powinna przekroczyć 1200 mg (3 tabletki na dobę).

Dzieci

Produktu leczniczego Ibuprofen TZF nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Osoby w podeszłym wieku

Osoby w podeszłym wieku są bardziej narażone na występowanie działań niepożądanych. Jeśli jest konieczne zastosowanie NLPZ, należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres. Pacjenci powinni być regularnie monitorowani pod kątem krwawienia z przewodu pokarmowego podczas leczenia NLPZ. U osób z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, dawkowanie zostanie ustalone indywidualnie.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność podczas stosowania ibuprofenu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Dawkowanie powinno być oceniane indywidualnie. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę, a czynność wątroby należy monitorować (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Produkt przeznaczony jest wyłącznie do podawania doustnego i stosowania krótkotrwałego.

Aby uzyskać szybszy początek działania, produkt leczniczy można przyjmować na pusty żołądek. W celu uniknięcia dolegliwości żołądkowo-jelitowych, zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego podczas posiłku lub po posiłku.

Tabletki Ibuprofen TZF, należy przyjmować, popijając szklanką wody.

Tabletki Ibuprofen TZF należy połykać w całości i nie rozgryzać, przełamywać, rozkruszać ani ssać, aby uniknąć uczucia dyskomfortu w jamie ustnej i podrażnienia gardła.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynna lub nawracająca choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, lub też krwawienie z przewodu pokarmowego (dwa lub więcej niezależne epizody potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia).

Ciężka niewydolność wątroby.

Ciężka niewydolność serca (klasa IV wg NYHA).

Ciężka niewydolność nerek (przesączanie kłębuszkowe poniżej 30 mL/minutę).

Skaza krwotoczna.

Perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego w wywiadzie, związane z uprzednim leczeniem NLPZ.

Trzeci trymestr ciąży.

Nie stosować u pacjentów, u których w trakcie leczenia kwasem acetylosalicylowym lub innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) występowały w wywiadzie jakiekolwiek objawy alergii w postaci astmy oskrzelowej, pokrzywki lub zapalenia błony śluzowej nosa.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania niepożądane można zminimalizować, stosując najmniejszą skuteczną dawkę przez jak najkrótszy okres niezbędny do opanowania objawów (patrz punkt 4.2, a także „Krwawienie, owrzodzenia lub perforacja przewodu pokarmowego” oraz „Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe” - poniżej).

Maskowanie objawów zakażenia podstawowego

Ibuprofen TZF 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 TZF 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.

Podczas leczenia długotrwałego dużymi dawkami leków przeciwbólowych, mogą wystąpić bóle głowy, których nie należy leczyć podaniem zwiększonych dawek produktu leczniczego.

Należy unikać spożywania alkoholu ponieważ może to spowodować nasilenie działań niepożądanych leków NLPZ, zwłaszcza jeżeli dotyczą przewodu pokarmowego lub ośrodkowego układu nerwowego.

Istnieją dowody na to, że leki hamujące cyklooksygenazę/syntezę prostaglandyn upośledzają płodność kobiet poprzez wpływ na owulację. Działanie to jest przemijające i ustępuje po zakończeniu leczenia.

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy i mózgowo-naczyniowy

Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie i (lub) łagodną do umiarkowanej niewydolnością serca z zatrzymaniem płynów i z obrzękami należy odpowiednio kontrolować i wydawać właściwe zalecenia. Zatrzymanie płynów i obrzęki były zgłaszane w związku z leczeniem NLPZ.

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 zatorowo-zakrzepowych.

Zgłaszano przypadki zespołu Kounisa u pacjentów leczonych produktem Ibuprofen TZF. Zespół Kounisa definiuje się jako objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego występujące wtórnie do reakcji alergicznej lub nadwrażliwości, związane ze zwężeniem tętnic wieńcowych i mogące prowadzić do zawału mięśnia sercowego.

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).

Krwawienie, owrzodzenia lub perforacja przewodu pokarmowego

Istnieje związek pomiędzy zastosowaną dawką, a wystąpieniem ciężkiego krwawienia z przewodu pokarmowego.

Należy unikać jednoczesnego stosowania ibuprofenu i innych NLPZ, w tym selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy-2.

U pacjentów w podeszłym wieku istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych podczas stosowania NLPZ, szczególnie krwawienia i perforacji przewodu pokarmowego, które mogą być śmiertelne.

Przypadki krwawienia, owrzodzenia lub perforacji przewodu pokarmowego, które mogą spowodować zgon, opisywano po stosowaniu wszystkich NLPZ w dowolnym momencie leczenia,

z występowaniem lub bez występowania objawów ostrzegawczych lub w wywiadzie wcześniejszych ciężkich zdarzeń dotyczących przewodu pokarmowego.

Ryzyko krwawienia, owrzodzenia lub perforacji przewodu pokarmowego zwiększa się, gdy stosuje się duże dawki NLPZ u pacjentów z owrzodzeniem przewodu pokarmowego 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.

Należy rozważyć leczenie skojarzone z lekami ochronnymi (np. mizoprostol lub inhibitory pompy protonowej) u tych pacjentów, a także u pacjentów wymagających stosowania małych dawek kwasu acetylosalicylowego bądź innych leków zwiększających ryzyko wystąpienia zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego (patrz poniżej oraz punkt 4.5).

Pacjentów, z zaburzeniami w obrębie przewodu pokarmowego w wywiadzie, szczególnie jeśli są to pacjenci w podeszłym wieku, należy poinformować, aby zwracali uwagę na wszelkie nietypowe objawy brzuszne (szczególnie krwawienie z przewodu pokarmowego), zwłaszcza na początku leczenia. Jeśli takie objawy wystąpią, pacjent powinien zasięgnąć porady medycznej.

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów jednocześnie przyjmujących leki, które mogą zwiększać ryzyko owrzodzeń lub krwawień z przewodu pokarmowego, takie jak doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny oraz leki przeciwplatekcyjne, takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

Jeśli u pacjentów stosujących ibuprofen występuje krwawienie lub owrzodzenie przewodu pokarmowego, produkt ten należy odstawić.

U pacjentów z chorobami przewodu pokarmowego (np. wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, chorobą Leśniowskiego - Crohna) w wywiadzie, NLPZ należy stosować ostrożnie, gdyż choroby te mogą ulec zaostrzeniu (patrz punkt 4.8).

Wpływ na nerki

Należy zachować ostrożność u pacjentów ze znacznym odwodnieniem. Istnieje ryzyko zaburzenia czynności nerek zwłaszcza u odwodnionej młodzieży i osób w podeszłym wieku.

Podobnie jak w przypadku innych NLPZ, długotrwałe podawanie ibuprofenu spowodowało martwicę brodawek nerkowych i inne zmiany patologiczne w nerkach. Toksyczność nerek obserwowano również u pacjentów, u których prostaglandyny nerkowe odgrywają rolę kompensacyjną w utrzymaniu prawidłowej perfuzji nerek. U tych pacjentów podawanie NLPZ może powodować zależne od dawki zmniejszenie powstawania prostaglandyn oraz wtórnie, zmniejszenie miejscowego przepływu krwi przez nerki, co może powodować niewydolność nerek. Pacjenci najbardziej narażeni na tę reakcję to pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, niewydolnością serca, zaburzeniami czynności wątroby, przyjmujący leki moczopędne i inhibitory ACE oraz osoby w podeszłym wieku. Po przerwaniu leczenia NLPZ zwykle następuje powrót do stanu sprzed leczenia.

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, wątroby lub serca, należy stosować najmniejsze skuteczne dawki przez możliwie najkrótszy czas, zwłaszcza u pacjentów leczonych długotrwale (patrz także punkt 4.3).

Wpływ na układ hematologiczny

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

Wpływ na układ oddechowy

U pacjentów z czynną lub w wywiadzie astmą oskrzelową, przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa lub chorobami alergicznymi stosowanie ibuprofenu może wywołać skurcz oskrzeli, pokrzywkę lub obrzęk naczynioruchowy.

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR)

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR), w tym złuszczone zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS) oraz ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP) mogące zagrażać życiu lub prowadzić do śmierci, były zgłaszane w związku ze stosowaniem ibuprofenu (patrz punkt 4.8). Większość tych reakcji wystąpiła w ciągu pierwszego miesiąca.

Jeżeli objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczą o wystąpieniu tych reakcji, należy natychmiast odstawić ibuprofen i rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia (stosownie od przypadku).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

W wyjątkowych przypadkach ospa wietrzna może być źródłem ciężkich powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich. W chwili obecnej nie można wykluczyć wpływu leków z grupy NLPZ na nasilenie się tych zakażeń. Tak więc zaleca się, aby unikać stosowania produktu Ibuprofen TZF w przypadku ospy wietrznej.

Jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

W pojedynczych przypadkach u pacjentów leczonych ibuprofenem obserwowano aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Jednakże jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym i powiązanymi chorobami tkanki łącznej, zgłaszano to u pacjentów, którzy nie mają podstawowej choroby przewlekłej.

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

Sód

Produkt leczniczy Ibuprofen TZF zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy unikać stosowania wymienionych poniżej leków w skojarzeniu z produktem Ibuprofen TZF:

Leki z grupy dikumarolu: NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna. Badania eksperymentalne pokazują, że ibuprofen zwiększa działanie warfaryny podczas krwawienia. NLPZ i leki z grupy dikumarolu są metabolizowane przez ten sam enzym CYP2C9.

Leki przeciwplatek: NLPZ nie należy stosować jednocześnie z lekami przeciwplatekowymi, 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 nerkowego 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 i zwiększać stężenie glikozydów nasercowych w osoczu (np. digoksyny).

Mifepryston: Teoretycznie możliwe jest zmniejszenie skuteczności tego produktu leczniczego w wyniku hamowania syntezy prostaglandyn przez niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy. Ograniczone dane 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 sulfonylomocznika: Notowano rzadkie przypadki hipoglikemii u pacjentów stosujących pochodne sulfonylomocznika 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 Ibuprofen TZF może być konieczna modyfikacja dawkowania.

NLPZ mogą zmniejszać działanie leków moczopędnych i innych leków przeciwnadciśnieniowych. Diuretyki mogą również zwiększać ryzyko nefrotoksyczności NLPZ.

NLPZ mogą zmniejszać wydalanie aminoglikozydów. Dzieci: Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego leczenia ibuprofenem i aminoglikozydami.

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

Inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści angiotensyny II oraz leki moczopędne: 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 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.

Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu 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).

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.

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

Cholestyramina: Podczas skojarzonego stosowania ibuprofenu i cholestyraminy, wchłanianie ibuprofenu jest opóźnione i zmniejszone (25%). Produkty lecznicze należy podawać w odstępie co najmniej 2-godzinnym.

Tiazydy, leki tiazydopodobne i diuretyki pętlowe: NLPZ hamują działanie moczopędne furosemidu i bumetanidu, prawdopodobnie poprzez hamowanie syntezy prostaglandyn. Mogą też hamować hipotensyjne działanie tiazydów.

Takrolimus: Jednoczesne podawanie NLPZ i takrolimusu zwiększa ryzyko nefrotoksyczności z powodu zmniejszonej syntezy prostacykliny w nerkach. W związku z tym w przypadku leczenia skojarzonego należy ściśle 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 (zobacz powyżej).

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

Leki przeciwpłytkowe: Zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego.

Worykonazol i flukonazol: Inhibitory CYP2C9: Jednoczesne podawanie ibuprofenu z inhibitorami CYP2C9 może zwiększać ekspozycję na ibuprofen (substrat CYP2C9). W badaniu z worykonazolem i flukonazolem (inhibitory CYP2C9) wykazano zwiększoną ekspozycję na S (+) - ibuprofen o około 80 do 100%. W przypadku jednoczesnego podawania silnych inhibitorów CYP2C9, należy rozważyć zmniejszenie dawki ibuprofenu, szczególnie w przypadku podawania dużych dawek ibuprofenu z worykonazolem lub flukonazolem.

Badania interakcji przeprowadzono tylko u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Hamowanie syntezy prostaglandyn może wpływać niekorzystnie na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Dane z badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko poronienia, wystąpienia wad rozwojowych serca i wrodzonego rozszczepienia powłok brzusznych w następstwie stosowania inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży. Ryzyko bezwzględnego wystąpienia wad układu sercowo-naczyniowego zwiększyło się z mniej niż 1% do około 1,5%. Wydaje się, że ryzyko to zwiększa się wraz z dawką i czasem trwania leczenia. U zwierząt, podawanie inhibitorów syntezy prostaglandyn powoduje utratę ciąży w trakcie fazy przedimplantacyjnej oraz poimplantacyjnej zarodka, a także śmiertelność zarodkowo-płodową.

W dodatku podawanie inhibitorów syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy płodu wiązało się ze zwiększoną częstością występowania różnych wad rozwojowych, z wadami układu krążenia włącznie.

Stosowanie produktu leczniczego Ibuprofen TZF po 20 tygodniu ciąży może powodować małowodzie spowodowane zaburzeniami nerek płodu. Może ono wystąpić wkrótce po rozpoczęciu leczenia i zwykle ustępuje po przerwaniu leczenia. Ponadto występują doniesienia o zwężeniu przewodu tętniczego po leczeniu ibuprofenem w drugim trymestrze ciąży, które w większości przypadków ustępowało po przerwaniu leczenia. Dlatego produktu leczniczego Ibuprofen TZF nie należy podawać podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli produkt Ibuprofen TZF ma być podany kobiecie planującej ciążę lub kobiecie będącej w pierwszym lub drugim trymestrze ciąży, należy zastosować najmniejszą możliwą skuteczną dawkę oraz najkrótszy możliwy okres stosowania produktu leczniczego. Należy rozważyć monitorowanie przedporodowe w celu wykrycia małowodzia i zwężenia przewodu tętniczego po kilkudniowej ekspozycji na produkt leczniczy Ibuprofen TZF po 20 tygodniu ciąży. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Ibuprofen TZF, w razie stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego.

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

- działania toksycznego na serce i płuca (przedwczesne zwężenie/zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne),
- zaburzenia czynności nerek (patrz wyżej),

a matkę i płód w końcowym okresie ciąży na wystąpienie:

- wydłużonego czasu krwawienia, działania przeciw płytkowego, które może wystąpić już po zastosowaniu bardzo małych dawek,
- opóźnienia lub wydłużenia akcji porodowej spowodowane hamowaniem skurczów macicy.

Dlatego też, produkt leczniczy Ibuprofen TZF jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Karmienie piersią

Ibuprofen przenika do mleka kobiet karmiących piersią, jednakże w przypadku krótkotrwałego przyjmowania ibuprofenu w dawkach terapeutycznych, wpływ na niemowlęta wydaje się mało prawdopodobny.

Jeśli jednak zalecane jest długotrwałe przyjmowanie ibuprofenu, należy rozważyć wcześniejsze zakończenie karmienia piersią.

Płodność

Stosowanie ibuprofenu może niekorzystnie wpływać na płodność u kobiet i nie jest ono zalecane u kobiet, które planują zajście w ciążę. W przypadku kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub które są poddawane badaniom w związku z niepłodnością, należy rozważyć zakończenie stosowania ibuprofenu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas leczenia produktem Ibuprofen TZF, czas reakcji u niektórych pacjentów może być zmniejszony. 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).

Zaburzenia serca

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

W związku z leczeniem NLPZ zgłaszano występowanie obrzęków, nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca.

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 krwi i układu chłonnego

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

W większości odnotowanych przypadków jałowego 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 ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Nieżyt błony śluzowej nosa
	Rzadko	Jałowe 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	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Bezsenność, niepokój
	Rzadko	Depresja, splątanie
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Bóle 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	Zaburzenia słuchu
	Rzadko	Szumy uszne, zawroty głowy
Zaburzenia serca	Częstość nieznana	Niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego (patrz punkt 4.4), zespół Kounisa
Zaburzenia naczyniowe	Częstość nieznana	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Astma, skurcz oskrzeli, duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Niestrawność, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, wzdęcia, zaparcia, smoliste stolce, krwawe wymioty, krwawienie z przewodu pokarmowego
	Niezbyt często	Zapalenie błony śluzowej żołądka, choroba wrzodowa żołądka, choroba wrzodowa dwunastnicy, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, perforacja przewodu pokarmowego
	Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki
	Częstość nieznana	Zaostrzenie zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego - Crohna

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zapalenie wątroby, żółtaczką, zaburzenia czynności wątroby
	Rzadko	Uszkodzenie wątroby
	Bardzo rzadko	Niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka
	Niezbyt często	Pokrzywka, świąd, plamica, obrzęk naczyńioruchowy, nadwrażliwość na światło
	Bardzo rzadko	Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR) (w tym rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwice oddzielanie się naskórka)
	Częstość nieznana	Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS), ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), reakcje nadwrażliwości na światło
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Nefrotoksyczność w różnych postaciach, na przykład cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy i niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie zmęczenia
	Rzadko	Obrzęk

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, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można również zgłaszać 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 3200 mg ibuprofenu u 6-letniego dziecka zatrucie o nasileniu małym do umiarkowanego. 2800-4000 mg ibuprofenu u 1,5-rocznego dziecka oraz 6000 mg u 6-letniego dziecka spowodowało ciężkie zatrucie, pomimo płukania żołądka. U dorosłego, 8000 mg spowodowało umiarkowane zatrucie, a >20000 mg bardzo ciężkie zatrucie. 8000 mg ibuprofenu u pacjenta w wieku 16 lat miało wpływ na czynność nerek, a 12000 mg w połączeniu z alkoholem u nastolatka spowodowało ostrą martwicę kanalików nerkowych.

Długotrwałe stosowanie dawek większych niż zalecane lub przedawkowanie może spowodować kanalikową kwasicę nerkową i hipokaliemię.

Objawy

Objawy przedawkowania: nudności, bóle brzucha, wymioty (mogą być krwiste wymioty) i bóle głowy, szumy uszne, dezorientacja i oczopląs. Po przyjęciu dużych dawek może wystąpić utrata przytomności, drgawki (głównie u dzieci). Zgłaszano także bradykardię, spadek ciśnienia tętniczego krwi. W ciężkim zatruciu może wystąpić kwasica metaboliczna, hipernatremia, zaburzenia czynności nerek, zaburzenia czynności wątroby, krwimocz. Rzadko zgłaszano występowanie hipotermii i ARDS (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 TZF należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Zawiera ibuprofen, pochodną kwasu propionowego - kwas p-izobutylo-hydrotropowy. 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 kompetycyjnie hamować wpływ małej dawki kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi, gdy są one podawane jednocześnie. Niektóre badania farmakodynamiczne wykazują, że gdy pojedyncze dawki ibuprofenu 400 mg zostały pobrane w ciągu 8 godzin przed lub w ciągu 30 minut po podaniu kwasu acetylosalicylowego o natychmiastowym uwalnianiu (81 mg), wystąpił zmniejszony wpływ kwasu acetylosalicylowego na tworzenie się tromboksanu lub agregacji płytek. Chociaż nie ma pewności co do ekstrapolacji tych danych do sytuacji klinicznej, nie można wykluczyć możliwości, że regularne, długotrwałe stosowanie ibuprofenu może zmniejszać kardioprotekcyjne działanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego. Uważa się, że nie ma istotnego klinicznie wpływu na sporadyczne stosowanie ibuprofenu (patrz punkt 4.5).

Ibuprofen hamuje nerkową syntezę prostaglandyn. 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 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 w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (99%). Objętość dystrybucji wynosi około 0,12-0,2 L/kg u osób dorosłych.

Metabolizm

Ibuprofen jest szybko metabolizowany w wątrobie przez cytochrom P450, do dwóch nieaktywnych metabolitów: 2-hydroksyibuprofenu i 3-karboksyibuprofenu. Po podaniu doustnym mniej niż 90% doustnej dawki ibuprofenu jest wydalana z moczem jako metabolity oksydacyjne i koniugaty glukuronowe. Bardzo mała ilość ibuprofenu jest wydalana z moczem w postaci niezmienionej.

Eliminacja

Wydalanie przez nerki jest szybkie i całkowite. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 2 godziny. Nie stwierdzono znamiennych różnic właściwości farmakokinetycznych wśród pacjentów w podeszłym wieku.

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

Brak jest danych przedklinicznych istotnych dla oceny bezpieczeństwa, z wyjątkiem tego, co już uwzględniono w niniejszej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia kukurydziana
Sodu laurylosiarczan
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kroskarmeloza sodowa
Powidon K-30
Celuloza mikrokrystaliczna
Talk
Kwas stearynowy

Otoczka Opadry White 32K580000:
Hypromeloza
Laktoza jednowodna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Triacetyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z PVC/PVDC/Aluminium zawierający 10 tabletek powlekanych. Blistry umieszczone są w pudełku tekturowym.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna
ul. A. Fleminga 2
03-176 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 25884

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02 czerwca 2020

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO