

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Milifen 100 mg/5 ml, zawiesina doustna

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każde 5 ml zawiesiny zawiera 100 mg ibuprofenu.

Substancje pomocnicze:

Maltitol ciekły (E 965)	1,0 ml/5 ml
Metylu parahydroksybenzoesan sodowy	9,0 mg/5 ml
Propylu parahydroksybenzoesan sodowy	1,0 mg/5 ml

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Jednorodna, biała zawiesina.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Milifen jest wskazany do stosowania w objawowym leczeniu gorączki oraz niewielkiego i umiarkowanego bólu wyłącznie u dzieci w wieku od 3 miesięcy, ważących powyżej 5 kg do 12 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne, wyłącznie krótkotrwałe stosowanie.

Dla zapewnienia dokładności dawkowania, do opakowania dołączono miarkę w postaci dwustronnej łyżeczki pozwalającej odmierzyć dawkę 2,5 ml i 5 ml.

Jeżeli u dziecka (w wieku powyżej 6 miesięcy) objawy utrzymują się dłużej niż 3 dni, należy skontaktować się z lekarzem.

Jeżeli u niemowląt (w wieku od 3 do 6 miesięcy) objawy nie ustępują po 24 godzinach podawania produktu (3 dawki), należy niezwłocznie zasięgnąć porady lekarskiej.

Dawki należy podawać co około 6 do 8 godzin.

Działania niepożądane można zminimalizować przez stosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów (patrz punkt 4.4).

Dzieci:

Produktu Milifen nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy (5 kg), ze względu na niewystarczające doświadczenie w leczeniu ibuprofenem dzieci w tym wieku.

Dawka dobową produktu Milifen wynosi 20-30 mg/kg masy ciała w dawkach podzielonych. Korzystając z miarki dołączonej do opakowania dawkę można dzielić według poniższego schematu:

Niemowlęta od 3 do 6 miesięcy (waga ponad 5 kg): jedna dawka 50 mg/2,5 ml produktu Milifen 3 razy w ciągu .

Niemowlęta od 6 do 12 miesięcy (waga od 8 do 10 kg): jedna dawka 50 mg/2,5 ml produktu Milifen 3 razy w ciągu 24 godzin.

Dzieci od 1 do 3 lat (waga od 10 do 15 kg): jedna dawka 100 mg/ 5 ml produktu Milifen 3 razy w ciągu 24 godzin.

Dzieci od 4 do 6 lat (waga od 15 do 20 kg): jedna dawka 150 mg/7,5 ml produktu Milifen 3 razy w ciągu 24 godzin.

Dzieci od 7 do 9 lat (waga od 20 do 30 kg): jedna dawka 200 mg/10 ml produktu Milifen 3 razy w ciągu 24 godzin.

Dzieci od 10 do 12 lat (waga od 30 do 40 kg): jedna dawka 300 mg/15 ml produktu Milifen 3 razy w ciągu 24 godzin.

Dorośli i osoby w podeszłym wieku:

Milifen przeznaczony jest do stosowania u niemowląt i dzieci, nie opracowano sposobu dawkowania dla dorosłych i osób w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z niewielkim i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu leczniczego przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów oraz monitorować czynności nerek.

(W przypadku pacjentów z ciężką niewydolnością nerek patrz punkt 4.3)

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z niewielkim i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów oraz monitorować czynności wątroby.

(W przypadku pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby patrz punkt 4.3)

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną ibuprofen lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Pacjenci, u których w wywiadzie wystąpił skurcz oskrzeli, astma, zapalenie błony śluzowej nosa lub pokrzywka po zastosowaniu kwasu acetylosalicylowego lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Czynna lub nawracająca w wywiadzie choroba wrzodowa i (lub) krwawienie żołądka (dwa lub więcej różne przypadki udowodnionego owrzodzenia lub krwawienia).

Pacjenci, u których w wywiadzie stwierdzono krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforację związane ze stosowaniem produktów leczniczych z grupy NLPZ.

Ciężka niewydolność wątroby, ciężka niewydolność nerek lub ciężka niewydolność serca lub choroba wieńcowa (patrz punkt 4.4).

Ostatni trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).

Niewyjaśnione zaburzenia procesu krwiotwórczego.

Krwawienie naczyniowo-mózgowe lub inne czynne krwawienie.

Znaczne odwodnienie (spowodowane wymiotami, biegunką lub niedostatecznym spożyciem płynów).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania niepożądane można zminimalizować przez stosowanie najmniejszej skutecznej dawki produktu przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów (patrz punkt 4.2 oraz wpływ na przewód pokarmowy i układ krążenia poniżej).

Pacjentów poddawanych długotrwałej terapii z zastosowaniem NLPZ należy pozostawiać pod kontrolą lekarską w celu monitorowania występowania działań niepożądanych.

Osoby w podeszłym wieku:

U pacjentów w podeszłym wieku występuje zwiększona częstotliwość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktów leczniczych z grupy NLPZ, szczególnie krwawień z przewodu pokarmowego i perforacji, które mogą być śmiertelne.

Toczeń rumieniowaty układowy (ang. SLE) i mieszana choroba tkanki łącznej:

Toczeń rumieniowaty układowy i mieszana choroba tkanki łącznej - zwiększone ryzyko aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (patrz punkt 4.8).

Pacjenci z astmą powinni przez zastosowaniem ibuprofenu zasięgnąć porady lekarza (patrz poniżej).

Inne leki z grupy NLPZ:

Należy unikać stosowania produktu Milifen 100 mg/5 ml, zawiesina doustna, równocześnie z innymi lekami z grupy NLPZ włączając selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2 (patrz punkt 4.5).

Wpływ na układ pokarmowy:

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktów leczniczych z grupy NLPZ u pacjentów z chorobami żołądka i jelit w wywiadzie (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna) – ze względu na możliwość zaostrzenia objawów (patrz punkt 4.8).

Na każdym etapie leczenia wszystkimi produktami leczniczymi z grupy NLPZ odnotowywano występowanie krwawienia z przewodu pokarmowego, choroby wrzodowej lub perforacji, które mogą być nawet śmiertelne, z lub bez objawów ostrzegawczych bądź podobnych zdarzeń żołądkowo-jelitowych występujących w wywiadzie.

Pacjenci, u których występowało działanie toksyczne na układ pokarmowy w wywiadzie, szczególnie w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszelkie niepokojące objawy dotyczące przewodu pokarmowego (szczególnie krwawienie), zwłaszcza na początku leczenia.

Podanie większej dawki produktu leczniczego z grupy NLPZ pacjentom z owrzodzeniem w układzie pokarmowym w wywiadzie, szczególnie powikłanym krwawieniem lub perforacją (patrz punkt 4.3), oraz osobom w podeszłym wieku, zwiększa ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, choroby wrzodowej żołądka lub perforacji. U tych pacjentów leczenie należy rozpocząć stosując najmniejszą możliwą dawkę terapeutyczną.

W przypadku takich pacjentów, podobnie jak w przypadku pacjentów wymagających jednoczesnego stosowania małych dawek kwasu acetylosalicylowego lub innych produktów leczniczych, które mogą podnosić ryzyko działań niepożądanych dotyczących układu pokarmowego, należy rozważyć zastosowanie terapii skojarzonej z lekami ochronnymi (np. misoprostolem lub inhibitorami pompy protonowej) (patrz poniżej i punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie produkty, które mogą zwiększać ryzyko owrzodzenia lub krwawienia. Do produktów tych należą: doustnie stosowane kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe takie jak warfaryna lub selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny oraz leki przeciwplatekcyjne takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

W przypadku, gdy u pacjentów otrzymujących ibuprofen wystąpi krwawienie z przewodu pokarmowego lub owrzodzenie, produkt należy odstawić.

Wpływ na nerki i drogi moczowe:

Zaburzenie czynności nerek może się nasilić (patrz punkt 4.3 i 4.8).

U pacjentów ze zmniejszonym przepływem krwi przez nerki i ze zmniejszoną objętością krwi krążącej, gdzie nerkowe prostaglandyny zapewniają utrzymanie nerkowej perfuzji, produkty lecznicze z grupy NLPZ, takie jak Milifen, mogą powodować wystąpienie objawów dawko-zależnej toksyczności względem nerek. Pacjentami z grupy ryzyka są pacjenci z zaburzoną czynnością nerek, niewydolnością serca i zaburzoną czynnością wątroby. Jest to szczególnie istotne u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) zaburzoną czynnością serca w wywiadzie, gdyż może dochodzić do zaburzenia czynności nerek i (lub) zatrzymania płynów w organizmie. U takich pacjentów należy zachować ostrożność stosując produkt Milifen.

Wpływ na wątrobę i drogi żółciowe:

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (patrz punkt 4.3 i 4.8).

Wpływ na układ oddechowy:

Należy zachować ostrożność stosując produkt Milifen u pacjentów z astmą oskrzelową lub chorobami alergicznymi, gdyż może u nich występować astma NLPZ-zależna, związana z silnym skurczem oskrzeli.

Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe:

Należy zachować ostrożność (rozmowa z lekarzem lub pielęgniarką) na początku leczenia u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie i (lub) z niewydolnością serca; zatrzymywanie płynów i obrzęki były zgłaszane w związku z leczeniem NLPZ.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie ibuprofenu, zwłaszcza długotrwale i w dużych dawkach (2400 mg na dobę), może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar).

Wyniki badań epidemiologicznych nie wskazują na zwiększenie ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego przy stosowaniu ibuprofenu w niższych dawkach (tj. ≤ 1200 mg na dobę).

Wpływ na skórę i tkankę podskórną:

U pacjentów leczonych produktami leczniczymi z grupy NLPZ bardzo rzadko odnotowano występowanie ciężkich reakcji skórnych, niektórych śmiertelnych, w tym złuszczonego zapalenia skóry, zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia opisanych reakcji wydaje się być największe na początku leczenia, w większości przypadków objawy występowały w ciągu pierwszego miesiąca leczenia. Należy przerwać leczenie produktem Milifen, w przypadku pojawienia się pierwszych objawów wysypki skórnej, zmian chorobowych dotyczących błon śluzowych lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości.

W wyjątkowych przypadkach, ospa wietrzna może stanowić źródło poważnych powikłań obejmujących infekcje skóry i tkanek miękkich. Dotychczas nie udało się wykluczyć możliwego udziału produktów leczniczych z grupy NLPZ w zaostrzaniu się takich infekcji. Z tego względu zaleca się unikanie stosowania produktu Milifen w przypadkach ospy wietrznej.

Podczas długotrwałego stosowania leków przeciwbólowych wystąpić mogą bóle głowy, których nie wolno leczyć z zastosowaniem zwiększonych dawek produktu Milifen. Ogólnie, nawyk stosowania leków przeciwbólowych, w szczególności kombinacji różnych substancji przeciwbólowych, może powodować trwałe uszkodzenie nerek oraz wiązać się z ryzykiem niewydolności nerek (nefropatia wywołana długotrwałym zażywaniem leków przeciwbólowych). Ryzyko to może wzrastać w warunkach wysiłku fizycznego związanego z utratą soli i odwodnieniem czego należy unikać.

Ibuprofen może czasowo hamować czynność płytek krwi (agregacja trombocytów) i wydłużać czas krwawienia. Pacjentów, u których występują zaburzenia procesu krzepnięcia lub stosujących terapię przeciwwskrzepową należy objąć dokładną obserwacją.

W przypadku długotrwałej terapii z zastosowaniem ibuprofenu, konieczne jest okresowe monitorowanie czynności wątroby i nerek, a także badanie morfologii krwi, szczególnie w przypadku pacjentów z grupy wysokiego ryzyka.

Należy unikać spożywania alkoholu, ponieważ może on nasilać działania niepożądane leków z grupy NLPZ, szczególnie te dotyczące przewodu pokarmowego lub ośrodkowego układu nerwowego.

Nasilone, ostre reakcje nadwrażliwości (na przykład wstrząs anafilaktyczny) obserwowano bardzo rzadko. Podawanie produktu Milifen należy koniecznie przerwać w razie wystąpienia pierwszych objawów reakcji nadwrażliwości. W takim wypadku konieczne jest podjęcie działania medycznego adekwatnego do obserwowanych objawów przez wykwalifikowany personel.

Należy zachować ostrożność w przypadku następujących pacjentów:

- pacjentów z wrodzonym zaburzeniem metabolizmu porfiry (np. ostrą porfirią przerywaną)
- pacjentów odwodnionych
- pacjentów bezpośrednio po poważnych zabiegach chirurgicznych

Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie należy stosować produktu Milifen jednocześnie z:

kwasem acetylosalicylowym: z wyjątkiem sytuacji, w której przyjmowanie niewielkiej dawki kwasu acetylosalicylowego (nie więcej niż 75 mg na dobę) zostało zalecone przez lekarza, gdyż może to zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Dane eksperymentalne sugerują, że ibuprofen może hamować wpływ działania małych dawek kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi, kiedy oba produkty lecznicze podawane są jednocześnie. Jednakże ograniczenia tych danych i wątpliwości dotyczące ekstrapolowania danych *ex vivo* do warunków klinicznych sugerują, iż nie można wyciągnąć zdecydowanych wniosków w przypadku prawidłowego zażywania ibuprofenu, jak również nie uważa się za prawdopodobne, aby w przypadku sporadycznego przyjmowania ibuprofenu miało to klinicznie istotne znaczenie (patrz punkt 5.1).

Innymi produktami leczniczymi z grupy NLPZ w tym z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2: ze względu na synergistyczne działanie należy unikać jednoczesnego stosowania dwóch lub więcej leków z grupy NLPZ gdyż może to zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.4). Z tego względu należy unikać jednoczesnego stosowania ibuprofenu z innymi lekami z grupy NLPZ (patrz punkt 4.4).

tyklopidyną: nie należy łączyć produktów leczniczych z grupy NLPZ z tyklopidyną, ze względu na ryzyko skumulowanego oddziaływania na czynność płytek krwi.

metotreksatem: istnieje potencjalna możliwość podwyższenia stężenia metotreksatu w osoczu krwi.

Należy zachować ostrożność przy stosowaniu produktu Milifen łącznie z:

lekami przeciwzakrzepowymi: produkty lecznicze z grupy NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna i heparyna (patrz punkt 4.4). W przypadku konieczności jednoczesnej terapii tymi produktami zaleca się stałą kontrolę parametrów krzepliwości krwi.

lekami moczopędnymi, inhibitorami konwertazy angiotensyny, lekami blokującymi receptor beta oraz antagonistami angiotensyny II:

Produkty lecznicze z grupy NLPZ mogą ograniczać wpływ diuretyków i innych leków przeciwnadciśnieniowych. U niektórych pacjentów z upośledzoną czynnością nerek (np. odwodnionych lub starszych pacjentów z zaburzeniem czynności nerek), jednoczesne podawanie inhibitora konwertazy angiotensyny, produktów leczniczych blokujących receptor beta lub antagonistów angiotensyny II oraz produktów hamujących cyklooksygenazę może skutkować dalszym pogorszeniem czynności nerek, włącznie z możliwością wystąpienia ostrej niewydolności nerek, która jest zwykle odwracalna. Z tego względu należy zachować ostrożność stosując leki w takiej kombinacji, w szczególności u osób w podeszłym wieku. Należy upewnić się, że pacjenci są odpowiednio nawodnieni, a także należy rozważyć kontrolę czynności nerek po rozpoczęciu takiej terapii towarzyszącej, a także okresowo później.

Jednoczesne podawanie ibuprofenu i diuretyków oszczędzających potas może prowadzić do hiperkaliemii.

pochodnymi sulfonilomocznika: w badaniach klinicznych wykazano istnienie interakcji pomiędzy lekami z grupy NLPZ a lekami przeciwcukrzycowymi (pochodnymi sulfonilomocznika). Choć dotychczas nie opisano interakcji pomiędzy ibuprofenem a pochodnymi sulfonilomocznika, w przypadku jednoczesnego stosowania tych produktów, jako środek ostrożności zaleca się kontrolne badania stężenia glukozy we krwi.

probenecydem i sulfinpirazonem: produkty zawierające probenecyd lub sulfinpirazon mogą opóźniać wydalanie ibuprofenu.

kortykosteroidami: zwiększają ryzyko owrzodzeń lub krwawień w obrębie przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

lekami przeciwpłytkowymi i selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. SSRI - selective serotonin reuptake inhibitors): zwiększają ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

glikozydami nasercowymi: produkty lecznicze z grupy NLPZ mogą zaostrzać niewydolność serca, zmniejszać współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. GFR) i powodować zwiększenie stężenia glikozydów w osoczu.

cyklosporyną: występuje zwiększone ryzyko nefrotoksyczności.

tacrolimusem: podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych z grupy NLPZ możliwy jest wzrost ryzyka nefrotoksyczności.

litem, fenytoiną: istnieją dowody na potencjalne zwiększenie stężenia litu i fenytoiny w osoczu krwi. *Kontrola stężenia litu w surowicy jest konieczna, a kontrola stężenia fenytoiny w surowicy jest zalecana.*

zydowudyną: występuje zwiększone ryzyko toksyczności hematologicznej podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych z grupy NLPZ i zydowudyny. Istnieją dowody o zwiększeniu ryzyka tworzenia krwiaków i wystąpienia krwawień do stawów u pacjentów z hemofilią zakażonych wirusem HIV, leczonych zydowudyną w skojarzeniu z ibuprofenem.

antybiotykami chinolowymi: w badaniach na zwierzętach stwierdzono, że produkty lecznicze z grupy NLPZ mogą zwiększać ryzyko drgawek związanych z antybiotykami chinolowymi. U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze z grupy NLPZ i chinolinę może wystąpić zwiększone ryzyko rozwoju drgawek.

rytonawirem: może zwiększać stężenie produktów leczniczych z grupy NLPZ w osoczu krwi.

moklobemidem: nasila działanie ibuprofenu.

kaptoprylem: badania doświadczalne wskazują na to, że ibuprofen przeciwdziała wpływowi kaptoprylu na zwiększone wydalenie sodu.

aminoglikozydami: produkty lecznicze z grupy NLPZ mogą spowalniać wydalenie aminoglikozydów i zwiększać ich działanie toksyczne.

cholestyraminą: jednoczesna terapia z zastosowaniem cholestyraminy i ibuprofenu może powodować przedłużone i ograniczone (o 25%) wchłanianie ibuprofenu. Te produkty lecznicze należy podawać w odstępie co najmniej jednej godziny.

alkoholem, bisfosfonianami i okspentyfiliną (pentoksyfiliną): może wzmagać działania niepożądane dotyczące przewodów pokarmowych i zwiększać ryzyko krwawienia i owrzodzenia.

baklofenem: wzmożone działanie toksyczne baklofenu.

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 z badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko poronienia oraz powstania wad rozwojowych serca oraz wytrzewienia jelit w wyniku zastosowania inhibitora syntezy prostaglandyn w okresie wczesnej ciąży. Bezwzględne ryzyko wystąpienia wady rozwojowej serca wzrasta z poniżej 1% do około 1,5%. Uważa się, że ryzyko to zwiększa się wraz ze wzrostem dawki i wydłużeniem czasu trwania terapii. Wykazano, że u zwierząt, podawanie inhibitora syntezy prostaglandyn powoduje wyższy poziom poronień przed i po zagnieżdżeniu oraz śmiertelność zarodka lub płodu. Dodatkowo, opisywano większy poziom występowania różnorodnych wad rozwojowych, włącznie z wadami rozwojowymi serca, u zwierząt, którym podawano inhibitor syntezy prostaglandyn w okresie formowania się organów.

Nie należy stosować ibuprofenu w czasie pierwszego i drugiego trymestru ciąży, chyba że jest to

bezwzględnie konieczne. Jeśli ibuprofen jest stosowany przez kobietę starającą się zajść w ciążę, lub przez kobietę ciężarną w pierwszym lub drugim trymestrze ciąży, należy stosować jak najmniejszą dawkę, a czas terapii należy ograniczyć do minimum.

W okresie trzeciego trymestru ciąży, wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą narażać płód na:

- działanie toksyczne na serce i płuca (z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnieniem płucnym);
- zaburzenie czynności nerek, które może nasilić się do niewydolności nerek z małowodziem;

matkę i noworodka w końcowym etapie ciąży na:

- możliwe wydłużenie czasu krwawienia, działanie antyagregacyjne, które może wystąpić nawet po bardzo małych dawkach.
- zahamowanie skurczów macicy powodujące opóźnienie i wydłużenie porodu.

W konsekwencji, zastosowanie ibuprofenu w okresie trzeciego trymestru ciąży jest przeciwwskazane.

Laktacja

Ograniczone dane wskazują na to, że ibuprofen przenika w niewielkich ilościach do mleka karmiących matek i najprawdopodobniej nie wpływa szkodliwie na karmione niemowlę. Jednakże, jeśli zalecana jest długotrwała terapia, należy rozważyć wcześniejsze zaprzestanie karmienia piersią.

Płodność

Stosowanie ibuprofenu może zaburzać płodność i nie jest zalecane w przypadku kobiet starających się zajść w ciążę. U kobiet mających trudność z zajściem w ciążę, lub u których prowadzone są badania płodności, należy rozważyć odstawienie ibuprofenu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na fakt, że w związku ze stosowaniem ibuprofenu w większych dawkach mogą występować działania niepożądane związane z ośrodkowym układem nerwowym, takie jak uczucie zmęczenia i zawroty głowy, w odosobnionych przypadkach może wystąpić upośledzenie czasu reakcji oraz zdolności do aktywnego uczestniczenia w ruchu drogowym i obsługi maszyn. Działanie to może się nasilać w połączeniu z alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

Do oceny działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację częstości ich występowania:

Bardzo często:	$\geq 1/10$
Często:	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często:	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$
Rzadko:	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$
Bardzo rzadko:	$< 1/10\ 000$
Częstość nieznana:	nie może być określona na podstawie dostępnych danych

W przypadku poniższych działań niepożądanych należy uwzględnić fakt, że w większości przypadków są one zależne od dawki i wykazują zmienność osobniczą.

Najczęściej obserwowane działania niepożądane są związane z przewodem pokarmowym. Mogą wystąpić owrzodzenia żołądka, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego, czasami mające skutki śmiertelne, w szczególności u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Po podaniu produktu opisywano występowanie nudności, wymiotów, biegunki, wzdęć, zaparc, niestrawności, bólu brzucha, smolistych

stolców, krwawych wymiotów, wrzodziejącego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenia zapalenia jelita grubego i choroby Crohna (patrz punkt 4.4). Rzadziej obserwowano zapalenie błony śluzowej żołądka.

Szczególnie występowanie krwawienia z układu pokarmowego zależy od dawki i czasu stosowania produktu leczniczego.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie ibuprofenu (szczególnie w dużych dawkach 2400 mg na dobę) oraz długotrwała terapia mogą mieć związek z niewielkim wzrostem ryzyka zatorów tętnic (np.; zawału mięśnia sercowego lub udaru) (patrz punkt 4.4.).

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

Znajdująca się poniżej lista działań niepożądanych obejmuje wszystkie znane działania niepożądane związane z terapią ibuprofenem, także z długotrwałym stosowaniem dużych dawek produktu leczniczego u pacjentów z chorobami reumatycznymi. Podane częstości wykraczające poza bardzo rzadkie zgłoszenia, odnoszą się do krótkotrwałego stosowania dawek dobowych nie przekraczających 1200 mg ibuprofenu w formie doustnej oraz 1800 mg w formie czopków (= 60 ml dawki zawiesiny doustnej Milifen stanowi maksymalną dawkę dobową dla dorosłych i dzieci w wieku powyżej 12 lat).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Bardzo rzadko: opisywano zaostrzenie stanów zapalnych związanych z infekcją (np. rozwój martwiczego zapalenia powięzi) zbiegające się w czasie ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Jest to prawdopodobnie związane z mechanizmem działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

W przypadku, jeśli w czasie stosowania tego produktu leczniczego pojawi się nowa infekcja lub wcześniej istniejąca ulegnie nasileniu, zaleca się, aby pacjent niezwłocznie udał się do lekarza. To, czy istnieją wskazania dla wdrożenia terapii przeciwwskazanej/antybiotykowej, jest przedmiotem badań.

Bardzo rzadko: po zastosowaniu ibuprofenu obserwowano objawy aseptycznego zapalenia opon mózgowych ze sztywnością karku, bólem głowy, nudnościami, wymiotami, gorączką lub ograniczeniem świadomości. Szczególnie predysponowani zdają się być pacjenci z chorobami autoimmunologicznymi (toczeń rumieniowaty układowy, mieszana choroba tkanki łącznej).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Bardzo rzadko: zaburzenia krwiotworzenia (anemia, leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość aplastyczna i agranulocytoza). Pierwszymi objawami bywają: gorączka, ból gardła, powierzchowne owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej (afty), objawy grypopodobne, silne wyczerpanie, niewyjaśnione krwawienia i powstawanie siniaków. W takich przypadkach należy zalecić pacjentowi niezwłoczne przerwanie stosowania produktu, unikanie samodzielnego przyjmowania leków przeciwbólowych lub przeciwgorączkowych, oraz skonsultowanie się z lekarzem.

W przypadku długotrwałej terapii należy regularnie wykonywać badanie morfologii krwi.

Zaburzenia układu immunologicznego: -

Niezbyt często: Reakcje nadwrażliwości z wysypką skórą i świądem, oraz napady astmy (także ze spadkiem ciśnienia krwi).

W takim przypadku zaleca się, aby pacjent niezwłocznie powiadomił lekarza i zaprzestał stosowania produktu Milifen.

Bardzo rzadko: Nasilone uogólnione reakcje nadwrażliwości.

Mogą się one objawiać jako obrzęk twarzy, opuchnięcie języka, obrzęk krtani z zablokowaniem dróg oddechowych, ostre wyczerpanie oddechowe, przyspieszona praca serca, spadek ciśnienia krwi do poziomu zagrażającego życiu.

W przypadku pojawienia się takich objawów, co może się mieć miejsce nawet po pierwszym użyciu produktu, konieczna jest natychmiastowa pomoc lekarska.

Zaburzenia psychiczne:

Bardzo rzadko: reakcje psychotyczne, depresja

Zaburzenia układu nerwowego:

Niezbyt często: zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, takie jak ból głowy, zawroty głowy, senność, pobudzenie, rozdrażnienie lub uczucie zmęczenia.

Zaburzenia oka:

Niezbyt często: zaburzenia widzenia.

Zaburzenia ucha i błędnika:

Rzadko: szumy uszne.

Zaburzenia serca:

Bardzo rzadko: kołatanie serca, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego.

Zaburzenia naczyniowe:

Bardzo rzadko: nadciśnienie tętnicze.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak zgaga, ból brzucha, nudności, wymioty, wzdęcia, biegunka, zaparcie oraz niewielka utrata krwi z przewodu pokarmowego, która w wyjątkowych przypadkach może prowadzić do anemii.

Niezbyt często: owrzodzenia przewodu pokarmowego, potencjalnie z krwawieniem i perforacją. Wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenie zapalenia jelita grubego i choroby Crohna (patrz punkt 4.4), zapalenie błony śluzowej żołądka.

Bardzo rzadko: zapalenie przełyku, zapalenie trzustki, tworzenie się przeponopodobnych zwężeń w jelitach.

Należy pouczyć pacjenta o konieczności odstawienia produktu leczniczego i niezwłocznego zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia silnego bólu w górnej części jamy brzusznej lub smolistych stolców, lub krwawych wymiotów.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Bardzo rzadko: Zaburzenie czynności wątroby, uszkodzenie wątroby, szczególnie w przypadku terapii długotrwałej, niewydolność wątroby, ostre zapalenie wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbyt często: Różnorodne wysypki, fotowrażliwość.

Bardzo rzadko: Nasilone reakcje skórne, takie jak reakcje pęcherzowe, włącznie z zespołem Stevens-

Johnsona, rumień wielopostaciowy oraz łysienie w wyniku toksycznej nekrolizy naskórka.

W wyjątkowych przypadkach, podczas ospy wietrznej wystąpić mogą silne infekcje skóry i powikłania obejmujące tkanki miękkie (patrz także *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Rzadko: uszkodzenie tkanki nerek (martwica brodawek nerkowych), w szczególności w przypadku terapii długotrwałej, podwyższone stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi.

Bardzo rzadko: zmniejszone wydalanie moczu i tworzenie obrzęków, w szczególności u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub niewydolnością nerek, zespołem nerczycowym, śródmiąższowym zapaleniem nerek, któremu może towarzyszyć ostra niewydolność nerek.

Z tego względu należy regularnie kontrolować czynność nerek.

Badania diagnostyczne

Rzadko: zwiększenie stężenia w surowicy azotu mocznikowego, aminotransferaz i fosfatazy alkalicznej, zmniejszenie wartości hemoglobiny i hematokrytu, zahamowanie agregacji płytek, wydłużony czas krwawienia, zmniejszenie stężenia wapnia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania:

Jako objawy przedawkowania mogą wystąpić zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, takie jak ból głowy, zawroty głowy, uczucie pustki w głowie oraz utrata przytomności (także drgawki miokloniczne u dzieci), a także ból brzucha, nudności i wymioty. Dodatkowo, możliwe jest wystąpienie krwawienia z przewodu pokarmowego, a także zaburzenia czynności wątroby i nerek. Ponadto, może wystąpić niedociśnienie tętnicze, zapaść oddechowa i sinica.

Postępowanie w przypadku przedawkowania:

Nie istnieje swoiste antidotum.

Możliwości terapeutyczne leczenia zatrucia uzależnione są od zakresu, poziomu i objawów klinicznych, zgodnie z powszechnymi zasadami intensywnej opieki medycznej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Kod ATC: M01 AE01

Ibuprofen jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ), którego skuteczność wynikającą z inhibicji syntezy prostaglandyn wykazano w doświadczeniach na zwierzęcym modelu zapalenia. U ludzi, ibuprofen zmniejsza ból, obrzęk i gorączkę związane ze stanem zapalnym. Ponadto, ibuprofen odwracalnie hamuje agregację płytek krwi wywołowaną przez ADP i kolagen.

Dane eksperymentalne wskazują, że ibuprofen może hamować wpływ małych dawek kwasu

acetylosalicylowego na agregację płytek krwi, gdy oba te produkty lecznicze podawane są jednocześnie. W przypadku jednego z badań, kiedy została przyjęta pojedyncza dawka 400 mg ibuprofenu w ciągu 8 godzin przed lub 30 minut po bezpośrednim uwolnieniu dawki kwasu acetylosalicylowego (81 mg), zaobserwowano zmniejszone działanie kwasu acetylosalicylowego na tworzenie się tromboksanu lub agregację płytek krwi. Jednakże ograniczenia tych danych i wątpliwości dotyczące ekstrapolowania danych *ex vivo* do warunków klinicznych sugerują, iż nie można wyciągnąć zdecydowanych wniosków w przypadku prawidłowego zażywania ibuprofenu, jak również nie przewiduje się w przypadku sporadycznego przyjmowania ibuprofenu klinicznie istotnej interakcji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Przyjęty doustnie ibuprofen ulega częściowemu wchłanianiu już w żołądku, a następnie całkowitemu wchłanianiu w jelicie cienkim. Maksymalne stężenie w surowicy krwi występuje po około 1-2 godzinach od doustnego przyjęcia produktu leczniczego w postaci farmaceutycznej zapewniającej normalne uwalnianie.

Dystrybucja

Ibuprofen ulega szybkiej dystrybucji w całym organizmie. Wiązanie z białkami osocza wynosi w przybliżeniu 99%.

Metabolizm

Ibuprofen ulega przemianom metabolicznym w wątrobie (hydroksylacja, karboksylacja).

Wydalenie

W wątrobie ibuprofen ulega przemianie metabolicznej do dwóch głównych produktów, wydalanych głównie za pośrednictwem nerek. W tej postaci lub w formie skoniugowanej, wraz z pomijalną ilością ibuprofenu w postaci niezmienionej, produkt ulega szybkiemu i całkowitemu wydaleniu za pośrednictwem nerek. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi w przybliżeniu 2 godziny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie ibuprofenu, jako leku o ugruntowanym i szerokim zastosowaniu, są dobrze udokumentowane.

Podczas badań toksyczności subchronicznej i chronicznej zaobserwowano głównie uszkodzenie żołądka i owrzodzenia. Potencjał mutageny ibuprofenu nie został potwierdzony w badaniach *in vitro* i *in vivo* jako klinicznie istotny.

Ponadto, nie obserwowano rakotwórczego wpływu produktu leczniczego u myszy i szczurów. Ibuprofen hamuje owulację u królików i zaburza proces zagnieżdżania się zarodka u różnych gatunków zwierząt (królik, szczur i mysz). W badaniach nad toksycznością dla procesu rozmnażania u szczurów i królików wykazano, że ibuprofen pokonuje barierę łożyska. Przy zastosowaniu dawek wywierających działanie toksyczne dla matki, wady rozwojowe (ubytek przegrody międzykomorowej) występowały częściej wśród potomstwa szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicerol (E422),

Guma ksantan,
Maltitol ciekły (E965)),
Polisorbat 80,
Sacharyna sodowa (E954),
Kwas cytrynowy jednowodny,
Metylu parahydroksybenzoesan sodowy (E219),
Propylu parahydroksybenzoesan sodowy (E217),
Aromat truskawkowy (zawiera glikol propylenowy),
Woda oczyszczona.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Brak niezgodności poza podanymi w punkcie „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła brązowego typu III, z zakrętką z PP zabezpieczającą przed dostępem dzieci oraz z zabezpieczeniem gwarancyjnym z LDPE, w tekturowym pudełku.

Butelka z PET, z zakrętką z PP zabezpieczającą przed dostępem dzieci oraz z zabezpieczeniem gwarancyjnym z LDPE, w tekturowym pudełku.

Dostępne wielkości opakowań: 50 ml, 100 ml, 150 ml i 200 ml.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Do opakowania dołączono łyżkę miarową, dwustronną, która pozwala na odmierzenie dawki 2,5 ml i 5 ml.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pinewood Laboratories Limited
Ballymacarbry
Clonmel
Co. Tipperary
Irlandia

8. NUMER (-Y) POZWOLENIA (Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PL 04917/0080

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

24 maja 2005

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