CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Iburion 400 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 400 mg ibuprofenu *(Ibuprofenum)*.
Substancje pomocnicze: Jedna tabletka zawiera 1,4 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.
Tabletka 400 mg: biała lub prawie biała, powlekana tabletka w kształcie kapsułki z rowkiem dzielącym po obu stronach.

Tabletki można dzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ostre stany bólowe o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego, np. ból głowy, bóle zębów, bóle pleców, bóle mięśni i stawów. Gorączka w przebiegu infekcji górnych dróg oddechowych. Bolesne miesiączkowanie bez przyczyny organicznej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać od najmniejszej skutecznej dawki, tak aby później można je było skorygować w zależności od reakcji terapeutycznej i potencjalnych działań niepożądanych. Podczas długotrwałego leczenia należy dążyć do osiągnięcia małej dawki podtrzymującej.

Działania niepożądane można zmniejszyć do minimum poprzez stosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez jak najkrótszy okres niezbędny do opanowania objawów (patrz punkt 4.4).

Ostre stany bólowe i gorączka w przebiegu infekcji górnych dróg oddechowych:
Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat: 200 mg do 400 mg w dawce pojedynczej lub 3-4 razy na dobę, przy czym maksymalna dawka dobowa wynosi 1200 mg. Odstęp pomiędzy dwoma dawkami powinien wynosić co najmniej 4 godziny. Nie stwierdzono, aby pojedyncze dawki powyżej 400 mg wywierały jakiekolwiek dodatkowe działanie przeciwbólowe.
Dzieci w wieku od 6 do 12 lat (o masie ciała > 20 kg): 200 mg 1 - 3 razy na dobę. Odstęp pomiędzy dwoma dawkami powinien wynosić 6 do 8 godzin.

Bolesne miesiączkowanie
400 mg 1-3 razy na dobę w razie potrzeby. Odstęp pomiędzy dwoma dawkami powinien wynosić co najmniej 4 godziny. Leczenie rozpoczyna się od chwili wystąpienia pierwszych objawów bolesnego miesiączkowania.

Osoby w podeszłym wieku
U osób w podeszłym wieku występuje podwyższone ryzyko pojawienia się poważnych konsekwencji działań niepożądanych. Jeżeli konieczne będzie podanie niesteroidowego leku przeciwzapalnego, należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę przez możliwie krótki okres. W czasie terapii niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym należy regularnie monitorować pacjenta pod kątem wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego. W przypadku zaburzonej czynności nerek lub wątroby należy indywidualnie ustalić dawkę.

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek Ibuprofen należy dawkować ostrożnie. Należy indywidualnie ustalić dawkę. Dawka powinna być możliwie najmniejsza, a czynność nerek monitorowana (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby lek należy dawkować ostrożnie. Dawka powinna być możliwie najmniejsza, a czynność nerek należy monitorować (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ibuprofen lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego.
Ze względu na reakcje krzyżowe nie należy podawać produktu leczniczego Iburion pacjentom, u których po zastosowaniu kwasu acetylosalicylowego lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych występowały objawy astmy, zapalenia błony śluzowej nosa lub pokrzywki.
Stany ze zwiększoną skłonnością do krwawień.
Krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforacja w wywiadzie, związane ze stosowaniem NLPZ.
Czynna lub nawracająca *choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy* w wywiadzie (dwa lub więcej oddzielnych epizodów udokumentowanego owrzodzenia lub krwawienia).
Ciężka niewydolność wątroby.
Ciężka niewydolność serca i ciężkie zaburzenia czynności nerek (filtracja kłębuszkowa poniżej 30 ml/minutę).
Trzeci trymestr ciąży.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Iburion i NLPZ, w tym selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy-2.

Działania niepożądane można zmniejszyć do minimum poprzez stosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez jak najkrótszy okres czasu niezbędny do opanowania objawów (patrz punkt 4.2 i informacja na temat ryzyka dotyczącego przewodu pokarmowego i układu krążenia poniżej). Dlatego konieczne jest indywidualne ustalenie najmniejszej skutecznej dawki u każdego pacjenta.

<u>Osoby w podeszłym wieku:</u>
U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem NLPZ, w tym zwłaszcza krwawień z przewodu pokarmowego i (lub) perforacji, które mogą być śmiertelne. U pacjentów w podeszłym wieku najczęściej występują zaburzenia czynności nerek, serca lub wątroby.

<u>Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenia i perforacja:</u>
Pacjenci, u których występowały działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego, zwłaszcza w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszelkie nietypowe objawy brzuszne (zwłaszcza krwawienie dotyczące przewodu pokarmowego) szczególnie w początkowym okresie leczenia.
Należy zachować ostrożność w leczeniu pacjentów w podeszłym wieku, u których na ogół stwierdza się zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych. Powikłania, np. krwotok z przewodu pokarmowego i (lub) perforacja, często są cięższe u osób w podeszłym wieku i mogą się pojawiać bez objawów ostrzegawczych, nawet jeśli nie występowały w przeszłości.

Zalecana jest ostrożność w przypadku pacjentów przyjmujących jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia owrzodzeń lub krwawienia, takie jak kortykosteroidy doustne, leki przeciwzakrzepowe (np. warfarynę), selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny lub leki przeciwpłytkowe (np. kwas acetylosalicylowy) (patrz punkt 4.5).

Ryzyko wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawek NLPZ u pacjentów z owrzodzeniem przewodu pokarmowego w wywiadzie, zwłaszcza, jeśli nastąpiło powikłanie krwotokiem lub perforacją (patrz punkt 4.3), i u pacjentów w podeszłym wieku. U pacjentów tych leczenie należy rozpoczynać od jak najmniejszej dawki. Należy rozważyć zastosowanie u nich leczenia skojarzonego z lekami osłonowymi (np. mizoprostolem lub inhibitorami pompy protonowej), podobnie jak u pacjentów wymagających równoczesnego stosowania kwasu acetylosalicylowego w małej dawce lub innych leków, które mogą zwiększać ryzyko powikłań dotyczących przewodu pokarmowego (patrz poniżej i punkt 4.5).

Potencjalnie śmiertelne krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacje obserwowano po stosowaniu wszystkich NLPZ, po różnych okresach leczenia, z objawami ostrzegawczymi lub bez, u osób z ciężkimi zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi w wywiadzie lub bez.

Należy odstawić produkt leczniczy Iburion u pacjentów, u których wystąpi krwawienie z przewodu pokarmowego lub owrzodzenia.

NLPZ należy podawać ostrożnie pacjentom z owrzodzeniem przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejące zapalenie okrężnicy, choroba Leśniowskiego-Crohna), ponieważ może ono doprowadzić do zaostrzenia stanu pacjentów (patrz punkt 4.8).

Wpływ na nerki
Ibuprofen należy stosować ostrożnie i w mniejszych dawkach u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby oraz u pacjentów w podeszłym wieku. W trakcie długotrwałej terapii ibuprofenem należy okresowo monitorować czynność nerek. Należy unikać stosowania ibuprofenu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.3).

Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów odwodnionych.
Podobnie jak w przypadku innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, długotrwałe podawanie ibuprofenu skutkowało martwicą brodawek nerkowych i innymi zmianami patologicznymi w obrębie nerek. Obserwowano także działanie toksyczne na nerki u pacjentów, u których prostaglandyny nerkowe odgrywają rolę kompensacyjną w utrzymywaniu prawidłowej perfuzji nerek. U tych pacjentów podanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych może powodować zależne od dawki ograniczenie wytwarzania prostaglandyny, a także przepływu krwi w nerkach, co może prowadzić do niewydolności nerek. Najbardziej zagrożeni są pacjenci z zaburzeniem czynności nerek, niewydolnością serca, dysfunkcją wątroby, osoby w podeszłym wieku oraz pacjenci przyjmujący leki moczopędne lub inhibitory ACE. Objawy zazwyczaj ustępują po odstawieniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe
Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i (lub) z zastoinową niewydolnością serca o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego w wywiadzie wymagają odpowiedniej obserwacji i porady lekarskiej, ponieważ stwierdzano przypadki zatrzymania płynów i obrzęków podczas stosowania NLPZ.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że stosowanie ibuprofenu, szczególnie w dużych dawkach (2400 mg na dobę) przez długi okres czasu, może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar). Generalnie badania epidemiologiczne nie wskazują, że przyjmowanie małych dawek ibuprofenu (np. ≤ 1200mg na dobę) jest związane ze zwiększeniem ryzyka zawału serca.

Pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, zaawansowaną chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych i (lub) chorobami naczyń mózgowych powinni być leczeni ibuprofenem po starannym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka. Podobna analiza jest niezbędna przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia u pacjentów z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (np. z nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, cukrzycą, palących papierosy).

Reakcje skórne
W związku ze stosowaniem NLPZ obserwowano (bardzo rzadko) ciężkie reakcje skórne, czasem śmiertelne, w tym złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (patrz punkt 4.8). Wydaje się, że największe ryzyko tych reakcji występuje w początkowym okresie leczenia: w większości przypadków pojawiły się one w pierwszym miesiącu leczenia. Produkt leczniczy Iburion należy odstawić w momencie pojawienia się pierwszych objawów wysypki skórnej, zmian na błonach śluzowych lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości.

Wyjątkowo, ospa wietrzna może zapoczątkować wystąpienie ciężkich zakażeń skórnych i powikłań dotyczących tkanek miękkich. Obecnie nie można wykluczyć nasilającego te zakażenia działania NLPZ. Dlatego, zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Iburion u pacjentów z ospą wietrzną.

W przypadku pacjentów z dolegliwościami dotyczącymi układu pokarmowego, toczniem rumieniowatym układowym, zaburzeniami hematologicznymi lub krzepliwości, a także z astmą należy zachować ostrożność i uważnie ich obserwować podczas leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, ponieważ ich stan pod wpływem tych leków może ulec pogorszeniu. Ibuprofen może hamować agregację płytek krwi, prowadząc do wydłużenia czasu krwawienia.

Zaburzenia układu oddechowego
U pacjentów, z astmą oskrzelową bądź alergią obecnie lub w wywiadzie, może dojść do skurczu oskrzeli.

Aseptyczne zapalenie opon mózgowych
U pacjentów będących w trakcie leczenia ibuprofenem w rzadkich przypadkach obserwowano aseptyczne zapalenie opon mózgowych. Bardziej prawdopodobne jest wystąpienie aseptycznego zapalenia opon mózgowych u pacjentów, u których występuje toczeń rumieniowaty układowy lub pokrewne choroby tkanki łącznej, jednak zgłaszano przypadki zachorowań u pacjentów bez przewlekłej choroby podstawowej.

Wpływ na płodność
Stosowanie produktu leczniczego Iburion może prowadzić do zmniejszenia płodności, w związku z czym nie jest zalecane u kobiet, które planują ciążę. Dotyczy to wszystkich leków, które hamują cyklooksygenazę/syntezę prostaglandyn. Działanie to jest przemijające i ustępuje po zakończeniu leczenia.

Produkt leczniczy Iburion, tabletki 400 mg zawiera sacharozę. Z tego względu tego produktu leczniczego nie powinni przyjmować pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi schorzeniami typu nietolerancji fruktozy, zespołu złego wchłaniania glukozy i galaktozy lub niedoboru sacharazy-izomaltazy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy unikać jednoczesnego podawania następujących leków z produktem leczniczym Iburion:

Kwas acetylosalicylowy. Leków z grupy NLPZ nie należy łączyć z kwasem acetylosalicylowym, ponieważ może to zwiększyć ryzyko krwawienia.

Dane doświadczalne sugerują, że ibuprofen może hamować wpływ małych dawek kwasu acetylosalicylowego na krzepliwość płytek krwi, jeżeli oba leki są podawane jednocześnie. Jednakże, ograniczenia posiadanych danych oraz niepewność związana z ekstrapolacją danych *ex vivo* do sytuacji klinicznej nie pozwalają na wyciągnięcie pewnych wniosków w odniesieniu do regularnego stosowania ibuprofenu, zaś w przypadku sporadycznego zastosowania produktu leczniczego wystąpienie istotnych klinicznie skutków nie jest uważane za prawdopodobne (patrz punkt 5.1).

Inne niesteroidowe leki przeciwzapalne. Ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia reakcji niepożądanych ze strony układu pokarmowego należy unikać podawania innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych równolegle z ibuprofenem. Jednoczesne podawanie dwóch lub więcej niesteroidowych leków przeciwzapalnych nie zwiększa skuteczności terapii i jest potencjalnie szkodliwe.

Metotreksat. Niesteroidowe leki przeciwzapalne hamują wydalanie metotreksatu przez kanaliki nerkowe, może także dojść do metabolicznej interakcji skutkującej zmniejszonym klirensem metotreksatu. W związku z tym, w przypadku leczenia dużymi dawkami metotreksatu należy unikać stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Małe dawki metotreksatu mogą być podawane łącznie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi pod warunkiem uważnego monitorowania czynności nerek.

Tyklopidyna. Leków z grupy NLPZ nie należy łączyć z tyklopidyną ze względu na addytywne działanie hamujące na czynność płytek krwi.

Leki przeciwzakrzepowe. NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych, np. warfaryny (patrz punkt 4.4). Dane z badań dowodzą, że ibuprofen zwiększa wpływ warfaryny na czas krwawienia. Interakcja ta może mieć również komponent metaboliczny, ponieważ leki z grupy NLPZ i warfaryna są metabolizowane przez ten sam enzym CYP 2C9.

Digoksyna: niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą nasilić niewydolność serca, obniżyć przesączanie kłębuszkowe oraz zwiększyć stężenie digoksyny w osoczu.

W przypadku następujących skojarzeń z produktem leczniczym Iburion mogą być konieczne korekty dawkowania:

NLPZ mogą osłabiać działanie leków moczopędnych i innych leków przeciwnadciśnieniowych .

Inhibitory ACE i antagoniści angiotensyny II. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. u pacjentów odwodnionych i (lub) pacjentów w podeszłym wieku) jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II z NLPZ, w tym z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2, wiąże się ze zwiększeniem ryzyka ostrej niewydolności nerek, które jest na ogół odwracalne. Dlatego skojarzenie to należy podawać ostrożnie osobom z niewydolnością nerek, zwłaszcza w podeszłym wieku. Konieczne jest właściwe nawodnienie pacjentów i także należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i kontynuować je okresowo (patrz punkt 4.4).

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne. Leki przeciwzapalne z grupy NLPZ zmniejszają działanie przeciwnadciśnieniowe leków blokujących receptory beta-adrenergiczne. Zagadnienie to zbadano głównie w przypadku indometacyny.

Leki przeciwpłytkowe. Jednoczesne ich podawanie zwiększa ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI). Zarówno selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, jak i niesteroidowe leki przeciwzapalne wiążą się ze zwiększonym ryzykiem krwawień, np. z przewodu pokarmowego. Ryzyko to wzrasta w przypadku leczenia

skojarzonego. Mechanizm tego zjawiska może wiązać się ze zmniejszonym wychwytem serotoniny w płytkach krwi (patrz punkt 4.4).

Kortykosteroidy. Zwiększone ryzyko owrzodzeń lub krwawień z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Cyklosporyna i takrolimus. Zakłada się, że podawanie leków z grupy NLPZ równocześnie z cyklosporyną lub takrolimusem może zwiększać ryzyko działania nefrotoksycznego ze względu na zmniejszenie syntezy prostacykliny w nerkach. Dlatego niezbędna jest uważne kontrolowanie czynności nerek podczas leczenia skojarzonego.

Lit. Ibuprofen zmniejsza klirens nerkowy litu. Może to prowadzić do zwiększenia stężenia litu w surowicy. Stosowania tego skojarzenia należy unikać, jeżeli nie jest możliwe częste kontrolowanie stężenia litu w surowicy i ewentualne zmniejszenie dawki litu.

Kolestyramina. Jednoczesne podawanie ibuprofenu i kolestyraminy opóźnia i zmniejsza (o 25%) wchłanianie ibuprofenu. Należy przyjmować te leki zachowując co najmniej dwugodzinny odstęp.

Leki moczopędne. NLPZ (indometacyna i pochodne kwasu propionowego) mogą zmniejszać działanie moczopędne furosemidu i bumetanidu (pętlowych leków moczopędnych), być może wskutek zahamowania syntezy prostaglandyn. Mogą również osłabiać działanie hipotensyjne tiazydów. Diuretyki mogą zwiększyć działanie nefrotoksyczne niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

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

Aminoglikozydy. Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zmniejszać wydalanie aminoglikozydów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża: Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na przebieg ciąży i (lub) na rozwój zarodka lub płodu. Dane z badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko poronienia i wystąpienia wad rozwojowych serca oraz wytrzewienia wrodzonego po zastosowaniu inhibitorów syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży. Ryzyko bezwzględne wystąpienia wad układu krążenia i wytrzewienia wrodzonego zwiększyło się z mniej niż 1% do ok. 1,5%. Wydaje się, że ryzyko to zwiększa się wraz z dawką i czasem trwania leczenia. W badaniach na zwierzętach, którym podawano inhibitory syntezy prostaglandyn, wykazano ryzyko utraty ciąży w trakcie fazy przedimplantacyjnej oraz poimplantacyjnej zarodka oraz zwiększoną śmiertelność zarodka lub płodu. Ponadto u zwierząt otrzymujących inhibitor syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy stwierdzono zwiększenie częstości występowania różnego rodzaju wad wrodzonych, łącznie z wadami wrodzonymi w obrębie układu krążenia. Ibuprofenu nie należy stosować w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. W przypadku stosowania ibuprofenu u kobiety planującej ciążę lub u kobiety w pierwszym lub drugim trymestrze ciąży należy jej podać jak najmniejszą dawkę oraz należy stosować ibuprofen przez możliwie najkrótszy okres czasu.

Stosowanie wszystkich inhibitorów syntezy prostaglandyn w trzecim trymestrze ciąży może wiązać się z ryzykiem wystąpienia u płodu:
- działania toksycznego na układ serce i płuca (z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnieniem płucnym włącznie),
- zaburzeń czynności nerek, które mogą prowadzić do niewydolności nerek i małowodzia.

Stosowanie wszystkich inhibitorów syntezy prostaglandyn pod koniec ciąży może wiązać się z ryzykiem wystąpienia u matki i noworodka:
- wydłużenia czasu krwawienia z powodu działania antyagregacyjnego płytek krwi, które może wystąpić już po zastosowaniu bardzo małych dawek.
- opóźnienia lub wydłużenia akcji porodowej spowodowanej hamowaniem skurczów macicy.

W związku z tym stosowanie produktu leczniczego Iburion jest przeciwwskazane w trzecim trymestrze ciąży.

Laktacja: Ibuprofen przenika do mleka kobiet karmiących piersią, jednak w przypadku stosowania dawek leczniczych ryzyko wpływu na niemowlę wydaje się mało prawdopodobne. Jeżeli jednak zalecane jest dłuższe leczenie, należy rozważyć przerwanie karmienia piersią.

Płodność: Stosowanie ibuprofenu może zmniejszyć płodność i nie jest zalecane u kobiet, które planują zajść w ciążę. Należy rozważyć odstawienie ibuprofenu u kobiet, które mają trudności w zajściu w ciążę lub są poddawane badaniom z powodu niepłodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Możliwym działaniem niepożądanym leczenia ibuprofenem są zaburzenia widzenia. Występują niezbyt często, jednak należy o nich pamiętać w sytuacji, gdy konieczna jest pełna ostrość wzroku, np. podczas prowadzenia samochodu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane związane z leczeniem produktem leczniczym Iburion są przede wszystkim związane z działaniem farmakologicznym ibuprofenu na syntezę prostaglandyn. Najczęstsze działania niepożądane związane są z układem pokarmowym i obejmują niestrawność oraz biegunkę, które według szacunków występują u około 10-30% leczonych pacjentów. W przypadku stosowania produktu leczniczego sporadycznie, bez przekraczania maksymalnej dawki dobowej 1200 mg, działania niepożądane występują rzadziej.

Działania niepożądane o co najmniej możliwym związku ze stosowaniem ibuprofenu przedstawiono według częstości występowania oraz grup układowo-narządowych zgodnie z terminologią MedDRA. Zastosowano następujące kategorie częstości występowania:
Bardzo często (≥1/10), Często (≥1/100 do <1/10), Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), Rzadko (≥1/10,000 do <1/1000), Bardzo rzadko (<1/10,000), Częstość nieznana (częstości nie można określić na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstości**		
	Często (> 1/100)	Niezbyt często (1/100 do 1/1000)	Rzadko (< 1/1000)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość aplastyczna, leukopenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia psychiczne		Bezsenność, łagodny lęk	Depresja, dezorientacja
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy		Jałowe zapalenie opon mózgowych, zawroty głowy, zapalenie nerwu wzrokowego

Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia	Niedowidzenie toksyczne
Zaburzenia ucha i błędnika		Zaburzenia słuchu	Szumy uszne
Zaburzenia serca			Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe			Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Astma, zapalenie błony śluzowej nosa	
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty, biegunka, ból brzucha, niestrawność, nudności, zaparcia	Krwotoki, owrzodzenia, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	Perforacja, zapalenie trzustki, krwioplucie, smoliste stolce, zapalenie jelita grubego, zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna, zapalenie błony śluzowej żołądka, wzdęcia z oddawaniem gazów
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Uszkodzenia wątroby, zapalenie wątroby, żółtaczka i wzrost aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wyprysk	Obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, plamica, świąd	Reakcje pęcherzowe, w tym zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy, nadwrażliwość na światło, łysienie
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Ostra niewydolność nerek i śródmiąższowe zapalenie nerek, martwica brodawek nerkowych, zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie		Obrzęki, zatrzymanie płynów

Mogą wystąpić owrzodzenia trawienne, perforacja lub krwawienia z przewodu pokarmowego, czasem śmiertelne, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Osoby ze stwierdzonymi uczuleniami lub astmą są narażone na zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości.

W wyjątkowych przypadkach zgłaszano ciężkie infekcyjne powikłania ospy wietrznej w obrębie skóry i tkanek miękkich.

Ibuprofen może powodować wydłużenie czasu krwawienia poprzez odwracalne zahamowanie agregacji płytek krwi. W większości zgłoszonych przypadków aseptycznego zapalenia opon mózgowych występowała podstawowa choroba autoimmunologiczna (zwłaszcza toczeń rumieniowaty układowy i pokrewne choroby tkanki łącznej). Zgłaszano także przypadki zachorowań u pacjentów bez przewlekłej choroby podstawowej.

Zgłaszano występowanie obrzęków, nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca w związku z leczeniem NLPZ.

Z badania klinicznego i danych epidemiologicznych wynika, że stosowanie ibuprofenu, zwłaszcza w dużej dawce (2400 mg na dobę) przez długi czas, może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawału serca lub udaru mózgu, patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność: Istnieje ryzyko wystąpienia objawów działania toksycznego po zastosowaniu dawek >80-100 mg/kg. Dawka 560 mg/kg spowodowała ciężkie zatrucie u dziecka w wieku 15 miesięcy. U sześcioletniego dziecka dawka 3,2 g spowodowała zatrucie o nasileniu od niewielkiego do umiarkowanego, dawka 2,8–4 g u dziecka w wieku 1½ roku oraz dawka 6 g u dziecka w wieku 6 lat poddanego płukaniu żołądka spowodowały ciężkie zatrucie, dawka 8 g przyjęta przez osobę dorosłą spowodowała umiarkowane zatrucie, a dawka > 20 g przyjęta przez osobę dorosłą spowodowała bardzo ciężkie zatrucie. Dawka 8 g przyjęta przez szesnastolatka i dawka 12 g w połączeniu z alkoholem u nastolatka spowodowało ostrą martwicę cewek nerkowych.

Objawy: Nudności, ból brzucha, wymioty (mogą być krwiste). Bóle głowy, szumy uszne, oszołomienie, utrata przytomności, skurczowe bóle. Oczopląs, niewyraźne widzenie. Bradykardia, niedociśnienie tętnicze. Kwasica metaboliczna, hipernatremia, powikłania nerkowe, krwiomocz, ewentualnie zaburzenia czynności wątroby. Hipotermia. Pojedyncze przypadki ARDS.

Leczenie: W razie potrzeby płukanie żołądka oraz podanie węgla aktywowanego. W razie potrzeby leki zobojętniające sok żołądkowy. W przypadku obniżenia ciśnienia tętniczego podać płyny dożylnie i zastosować w razie potrzeby leki o działaniu inotropowo dodatnim. Zapewnić wystarczającą diurezę. Korekta równowagi kwasowo-zasadowej i zaburzeń gospodarki elektrolitowej. Ogólne leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, NLPZ, kod ATC: M01AE01.

Iburion należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych i przeciwreumatycznych (NLPZ). Zawiera kwas 2-(4-izobutylofenylo)propionowy zwany ibuprofenem, co stanowi jego nazwę generyczną. Ibuprofen wywiera działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Działanie przeciwzapalne jest porównywalne z działaniem kwasu acetylosalicylowego i indometacyny. Uważa się, że właściwości farmakologiczne ibuprofenu wiążą się z jego zdolnością do hamowania syntezy prostaglandyn. Produkt leczniczy wydłuża czas krwawienia poprzez odwracalne zahamowanie agregacji płytek krwi.

Ibuprofen hamuje syntezę prostacykliny w nerkach. Działanie to nie ma większego znaczenia u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, serca lub wątroby, jak również w sytuacjach, w których dochodzi do zmian objętości osocza, zmniejszona synteza prostaglandyn może prowadzić do ostrej niewydolności nerek, zatrzymania płynów i niewydolności serca (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dane z badań klinicznych sugerują, że ibuprofen może hamować działanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi w przypadku stosowania skojarzonego. W jednym z badań, kiedy pojedyncza dawka ibuprofenu 400 mg została przyjęta w ciągu 8 godzin przed lub

w ciągu 30 minut po zastosowaniu natychmiast uwalnianego kwasu acetylosalicylowego (81 mg), wystąpiło zmniejszenie działania ASA na formowanie tromboksanów lub agregację płytek krwi. Jakkolwiek dane te są ograniczone, a niejasności dotyczące ekstrapolacji danych *ex vivo* do sytuacji klinicznych nie pozwalają na sprecyzowanie pewnych wniosków dotyczących regularnego stosowania ibuprofenu, nie stwierdzono również istotnego klinicznie działania, które mogło być wynikiem okazjonalnego stosowania ibuprofenu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Ibuprofen jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego, a jego biodostępność wynosi 80-90%. Maksymalne stężenie w surowicy występuje jedną do dwóch godzin po podaniu produktu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu.
Badania z zastosowaniem standardowych posiłków wykazały, że pokarm nie wpływa w istotny sposób na całkowitą biodostępność produktu.

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

Metabolizm
Ibuprofen jest szybko metabolizowany w wątrobie przez cytochrom P450, zwłaszcza przez jego izoenzym CYP2C9, do dwóch nieaktywnych metabolitów 2-hydroksyibuprofenu i 3-karboksyibuprofenu. Po podaniu doustnym nieco mniej niż 90% dawki doustnej ibuprofenu wykrywane jest w moczu w postaci utlenionych metabolitów i ich połączeń z kwasem glukuronowym. Bardzo małe ilości ibuprofenu wydalane są z moczem w niezmienionej postaci.

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

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku
Pod warunkiem, że nie występują zaburzenia czynności nerek, istnieje tylko niewielka, klinicznie nieistotna różnica w profilu farmakokinetycznym i wydalaniu z moczem między osobami młodymi a osobami w podeszłym wieku.

Dzieci
U dzieci w wieku 1 roku lub starszych ogólnoustrojowa ekspozycja na ibuprofen po zażyciu dawki dostosowanej do wagi (od 5 mg/kg do 10 mg/kg masy ciała) jest podobna do ekspozycji u dorosłych. U dzieci w wieku od 3 miesięcy życia do 2,5 roku objętość dystrybucji (l/kg) i klirens (l/kg/h) ibuprofenu były wyższe niż u dzieci w wieku od ponad 2,5 roku do 12 lat.

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek zgłaszano zwiększone stężenie niezwiązanego (S)-ibuprofenu, 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 wolna frakcja 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 usunąć za pomocą hemodializy (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Alkoholowa choroba wątroby z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby nie powodowała znacznej zmiany parametrów farmakokinetycznych.

U pacjentów z marskością z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (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)-enacjomeru (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak jest danych nieklinicznych uznanych za istotne dla klinicznego bezpieczeństwa stosowania poza danymi uwzględnionymi w pozostałych punktach niniejszej charakterystyki produktu leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Tabletki 400 mg:
Krzemionka koloidalna bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana
Dekstraty
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka:
Sacharoza
Hypromeloza
Polisorbat 80
Tytanu dwutlenek (E 171)
Glicerol 85 %
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Aluminium; 10, 20, 30 i 50 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

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

Pozwolenie nr: 15816

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

2009.07.30 / 2011.01.27

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.09.2011