

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Brufen, 20 mg/ml, zawiesina doustna

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Zawiesina zawiera 20 mg/ml ibuprofenu (*Ibuprofenum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

sacharoza 660 mg/ml, sorbitol 100 mg/ml, żółcień pomarańczowa 0,1 mg/ml, metylu parahydroksybenzoesan 1 mg/ml i propylu parahydroksybenzoesan 0,5 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna

Zawiesina koloru żółtego o smaku pomarańczowym.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów, choroba zwyrodnieniowa stawów. Bolesne miesiączkowanie, bez przyczyn organicznych. Ból o nasileniu małym do umiarkowanego.

Dzieci w wieku 6 miesięcy do 12 lat (o wadze >7 kg): ostry ból i gorączka związana z przeziębieniem.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Leczenie należy rozpocząć od podania najmniejszej skutecznej dawki, którą można następnie modyfikować w zależności od reakcji na leczenie i ewentualnych działań niepożądanych. W leczeniu długotrwałym należy ustalić małą dawkę podtrzymującą.

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

*Dorośli i młodzież (12 lat i starsi  $\geq 40$  kg)*

*Choroby reumatyczne:* 400 - 700 mg (20 - 35 ml) trzy razy na dobę. Odstęp między dawkami powinien wynosić co najmniej 4 - 6 godzin. Aby uzyskać szybsze ustąpienie sztywności porannej, pierwszą dawkę można przyjąć na czczo. Dawkę należy zmniejszyć w przypadku niewydolności nerek. Maksymalna dawka dobowa wynosi 2400 mg.

*Bolesne miesiączkowanie:* 400 mg (20 ml) jeden do trzech razy na dobę, w zależności od potrzeby. Odstęp między dawkami powinien wynosić co najmniej 4 - 6 godzin. Leczenie należy rozpocząć natychmiast po wystąpieniu dolegliwości bólowych związanych z miesiączką.

*Ból o małym i umiarkowanym nasileniu:* 200 - 400 mg (10 - 20 ml) w pojedynczej dawce lub trzy do czterech razy na dobę. Odstęp między dawkami powinien wynosić co najmniej 4 - 6 godzin. Nie wykazano dodatkowego działania przeciwbólowego po zastosowaniu pojedynczych dawek większych niż 400 mg.

#### *Dzieci i młodzież*

*Dzieci w wieku 6 miesięcy - 12 lat (o wadze >7 kg)*

*Ostry ból i gorączka związane z przeziębieniem:* 5 - 7,5 mg ibuprofenu/kg mc. w pojedynczej dawce lub 20 - 30 mg/kg mc. na dobę w dawkach podzielonych, jak podano w tabeli poniżej. Obliczając dawkę należy uwzględnić masę ciała (wiek podany jest w przybliżeniu).

<i>Masa ciała</i>	<i>Wiek</i>	<i>Dawka</i>
7 - 10 kg	6 - 12 miesięcy	2,5 ml (50 mg) 3 razy na dobę
10 - 14,5 kg	1 - 2 lata	2,5 ml (50 mg) 3 - 4 razy na dobę
14,5 - 25 kg	3 - 7 lat	5 ml (100 mg) 3 - 4 razy na dobę
25 - 40 kg	8 - 12 lat	10 ml (200 mg) 3 - 4 razy na dobę

Dawkę należy podawać co 6 godzin, do czterech razy na dobę.

Produktu Brufen nie należy stosować u dzieci poniżej 6. miesiąca życia lub u dzieci o masie ciała poniżej 7 kg.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U osób w podeszłym wieku występuje zwiększone ryzyko poważnych następstw działań niepożądanych. Jeśli podanie produktu leczniczego z grupy NLPZ (niesteroidowych leków przeciwzapalnych) uważa się za konieczne, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez możliwie najkrótszy okres. W czasie stosowania produktów leczniczych z grupy NLPZ pacjent powinien być poddawany regularnej obserwacji w kierunku krwawienia z przewodu pokarmowego. W przypadku zaburzeń czynności nerek lub wątroby należy indywidualnie ustalać dawkowanie.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Należy zachować ostrożność ustalając dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Dawkowanie należy ustalać indywidualnie i stosować najmniejszą skuteczną dawkę (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

#### Sposób podawania

W celu osiągnięcia szybszego rozpoczęcia działania produktu można przyjąć dawkę na czczo.

Osobom z wrażliwym żołądkiem zaleca się przyjmowanie ibuprofenu podczas posiłków.

Przed użyciem wstrząsnąć butelkę. Po zastosowaniu leku Brufen, zawiesina doustna może pojawić się przemijające uczucie pieczenia w ustach i gardle. Należy upewnić się, że butelka została dokładnie wstrząśnięta przed użyciem.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, lub nawracające owrzodzenie lub krwawienie z przewodu pokarmowego w wywiadzie (dwa lub więcej ewidentne epizody rozpoznanego owrzodzenia lub krwawienia).

Ciężka niewydolność wątroby.

Ciężka niewydolność serca (klasa IV wg NYHA).

Ciężka niewydolność nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej poniżej 30 ml/min).

Stany patologiczne związane ze zwiększeniem skłonności do krwawień.

Krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforacja związane z uprzednim stosowaniem NLPZ.

Trzeci trymestr ciąży.

Ze względu na krzyżowe reakcje nadwrażliwości nie należy podawać produktu Brufen pacjentom, u których po zastosowaniu kwasu acetylosalicylowego lub innego leku z grupy NLPZ wystąpiły objawy astmy, nieżyty nosa lub pokrzywki.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Ostrzeżenia ogólne

Przyjmowanie produktu leczniczego w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do opanowania objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.2 oraz działanie na przewód pokarmowy i układ krążenia poniżej).

Jak w przypadku innych NLPZ, ibuprofen może maskować objawy zakażenia.

Po długotrwałym stosowaniu leków przeciwbólowych mogą wystąpić bóle głowy, których nie należy leczyć większymi dawkami leków przeciwbólowych.

Po jednoczesnym przyjmowaniu NLPZ i spożywaniu alkoholu mogą nasilić się działania niepożądane związane z przyjmowaniem substancji czynnej, zwłaszcza te związane z przewodem pokarmowym i ośrodkowym układem nerwowym.

Istnieją dowody, że produkty lecznicze, które hamują cyklooksygenazę/syntezę prostaglandyn mogą powodować zaburzenia płodności u kobiet przez wpływ na owulację. Działanie to ustępuje po zakończeniu leczenia.

##### Działanie na układ krążenia

Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) łagodną lub umiarkowaną niewydolnością serca w wywiadzie należy dokładnie obserwować i jeśli to konieczne wydawać właściwe zalecenia, ponieważ w związku z leczeniem NLPZ zgłaszano zatrzymanie płynów w organizmie i obrzęki.

Badania kliniczne wskazują, że stosowanie ibuprofenu, zwłaszcza w dużej dawce (2400 mg/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.  $\leq 1200$  mg/dobę) jest związane ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia tętniczych incydentów zakrzepowo-zatorowych.

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

Należy zachować ostrożność u pacjentów z nadciśnieniem i (lub) niewydolnością serca w wywiadzie, ponieważ stosowanie leków z grupy NLPZ powodowało zatrzymanie płynów w organizmie i obrzęki.

#### Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie i perforacja

Występuje istotny związek między wielkością dawki, a ciężkim krwawieniem z przewodu pokarmowego. Należy unikać równoczesnego stosowania ibuprofenu i innych NLPZ, w tym selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy-2 (COX-2).

Ryzyko działań niepożądanych podczas leczenia NLPZ, zwłaszcza krwawienie z przewodu pokarmowego i perforacji, które mogą spowodować zgon, jest większe u pacjentów w podeszłym wieku.

Zagrażające zgonem krwawienie, owrzodzenie i perforację przewodu pokarmowego stwierdzano w związku ze stosowaniem wszystkich produktów leczniczych z grupy NLPZ. Występowały one w różnym czasie podczas leczenia, z objawami ostrzegawczymi lub wcześniejszymi epizodami ciężkich działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego lub bez takich objawów i działań niepożądanych.

Ryzyko krwawienia, owrzodzenia lub perforacji przewodu pokarmowego zwiększa się, gdy stosuje się większe dawki NLPZ u pacjentów z owrzodzeniem 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 rozpocząć leczenie od stosowania możliwie najmniejszej dawki.

U tych pacjentów, a także u pacjentów przyjmujących regularnie kwas acetylosalicylowy w małych dawkach lub inne leki, które mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego (patrz poniżej i punkt 4.5) należy rozważyć stosowanie leków działających osłonowo na błonę śluzową (np. mizoprostol lub inhibitory pompy protonowej).

Pacjentów, u których wystąpiły w wywiadzie działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego, zwłaszcza osoby w podeszłym wieku, należy poinformować, aby miały na uwadze możliwość wystąpienia nietypowych objawów brzusznych (zwłaszcza krwawienia z przewodu pokarmowego) szczególnie w początkowym okresie leczenia i zgłosiły się do lekarza, jeśli takie objawy wystąpią.

Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko owrzodzenia lub krwawienia, takie jak stosowane doustnie kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny lub leki hamujące agregację płytek krwi, takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

Leczenie ibuprofenem należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpi krwawienie z przewodu pokarmowego lub jego owrzodzenie.

Należy zachować ostrożność podając NLPZ pacjentom z chorobą przewodu pokarmowego w wywiadzie, np. z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna, ponieważ objawy mogą ulec nasileniu (patrz punkt 4.8).

#### Działanie na nerki

Należy zachować ostrożność u pacjentów odwodnionych. Istnieje ryzyko uszkodzenia nerek zwłaszcza u odwodnionych dzieci, młodzieży i pacjentów w podeszłym wieku.

Jak w przypadku innych NLPZ, długotrwałe stosowanie ibuprofenu powodowało martwicę brodawek nerkowych i inne patologiczne zmiany w nerce. Działanie toksyczne na nerki obserwowano również u pacjentów, u których prostaglandyny nerkowe odgrywają rolę kompensacyjną w utrzymaniu prawidłowej perfuzji nerek. U tych pacjentów, podawanie NLPZ może spowodować zależne od dawki zmniejszenie wytwarzania prostaglandyn oraz, wtórnie, zmniejszenie miejscowego przepływu krwi w nerkach, co może doprowadzić do niewydolności nerek. Najbardziej zagrożeni są pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, niewydolnością serca, zaburzeniami czynności wątroby, w podeszłym wieku oraz przyjmujący leki moczopędne lub inhibitory konwertazy angiotensyny. Objawy zazwyczaj ustępują po odstawieniu produktów leczniczych z grupy NLPZ.

U pacjentów z zaburzeniami nerek, wątroby lub serca stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez możliwie najkrótszy czas i kontrolować czynność nerek, zwłaszcza u pacjentów leczonych długotrwałe (patrz też punkt 4.3).

#### Działanie hematologiczne

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

#### Zaburzenia układu oddechowego

Należy zachować ostrożność w trakcie przyjmowania ibuprofenu przez pacjentów z astmą oskrzelową, czynną lub w wywiadzie, przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa lub chorobami alergicznymi, ponieważ w trakcie przyjmowania ibuprofenu przez tych pacjentów odnotowano skurcz oskrzeli, wysypkę lub obrzęk naczynioruchowy.

#### Zaburzenia dermatologiczne

Podczas stosowania NLPZ bardzo rzadko obserwowano ciężkie reakcje skórne, niektóre powodujące zgon, takie jak złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych jest największe na początku leczenia, większość przypadków obserwowano w pierwszym miesiącu stosowania produktu. Leczenie ibuprofenem należy przerwać, gdy wystąpią pierwsze objawy wysypki skórnej i uszkodzenia błon śluzowych lub inne objawy nadwrażliwości.

#### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

W wyjątkowych przypadkach ciężkie zakażenia skóry i tkanek miękkich mogą być spowodowane ospą wietrzną. Zgodnie z obecnym stanem wiedzy, nie można wykluczyć roli NLPZ w nasileniu przebiegu tych zakażeń. Z tego względu wskazane jest unikanie stosowania produktu Brufen u pacjentów z ospą wietrzną.

#### Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych obserwowano w rzadkich przypadkach u pacjentów leczonych ibuprofenem. Chociaż jest ono bardziej prawdopodobne u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym i pokrewnymi chorobami tkanki łącznej, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych notowano u pacjentów bez podstawowej przewlekłej choroby.

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.

#### Informacje dotyczące substancji pomocniczych

Produkt Brufen, zawiesina doustna zawiera sacharozę i sorbitol. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego. Zawiera 3 g sacharozy i 0,5 g sorbitolu w 5 ml. Należy to uwzględnić u pacjentów chorych na cukrzycę. Może działać szkodliwie na zęby.

Produkt Brufen, zawiesina doustna zawiera metylu parahydroksybenzoesan i propylu parahydroksybenzoesan. Może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Produkt Brufen, zawiesina doustna zawiera żółcień pomarańczową (E 110). Może powodować reakcje alergiczne.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

*Należy unikać stosowania wymienionych poniżej leków w skojarzeniu z produktem Brufen*

*Leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K.* NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna. Badania wykazały, że ibuprofen zwiększa oddziaływanie warfaryny na czas krwawienia. NLPZ i leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K są metabolizowane przy udziale tego samego enzymu - CYP2C9.

*Leki działające na płytki krwi.* NLPZ nie należy stosować z lekami działającymi na płytki krwi, 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 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 oraz zwiększać stężenie glikozydów nasercowych (np. digoksyny) w osoczu.

*Mifepryston.* Teoretycznie możliwe jest zmniejszenie skuteczności tego produktu leczniczego w wyniku hamowania syntezy prostaglandyn przez niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy. Ograniczone dowody 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 sulfonilomocznika.* Notowano rzadkie przypadki hipoglikemii u pacjentów stosujących pochodne sulfonilomocznika i ibuprofen.

*Zydowudyna.* Istnieją dowody na zwiększenie ryzyka krwawień do jamy stawowej i krwiaków u chorych na hemofilię zakażonych HIV, którzy leczeni są równocześnie zydowudyną i ibuprofenem.

*Podczas stosowania następujących leków z produktem Brufen może być konieczna modyfikacja dawkowania:*

NLPZ mogą zmniejszać działanie leków moczopędnych i innych leków hipotensyjnych. Leki moczopędne mogą również zwiększyć ryzyko nefrotoksyczności NLPZ.

NLPZ mogą zmniejszać wydalanie aminoglikozydów. *Dzieci*: należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania ibuprofenu i aminoglikozydów.

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

*Inhibitory konwertazy angiotensyny i antagoniści angiotensyny II*. 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 w regularnych odstępach czasu 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 wychwytu zwrotnego 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.

*Kolestyramina*. Jednoczesne stosowanie ibuprofenu i kolestyraminy opóźnia i zmniejsza (o 25%) wchłanianie ibuprofenu. Leki te należy podawać w odstępie co najmniej 2 godzin.

*Tiazydy, leki tiazydopodobne i diuretyki pętlowe*. NLPZ mogą przeciwdziałać moczopędnemu działaniu furosemidu i bumetanidu, zapewne przez hamowanie syntezy prostaglandyn. Mogą również zmniejszać działanie przeciwnadciśnieniowe tiazydów.

*Takrolimus*. Uważa się, że jednoczesne podawanie NLPZ z takrolimusem może zwiększać ryzyko działania nefrotoksycznego spowodowane zmniejszeniem syntezy prostacykliny w nerce. Dlatego też, w przypadku leczenia skojarzonego, należy dokładnie 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 działające na płytki krwi*. Zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego.

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

Badania interakcji prowadzono wyłącznie u dorosłych.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Dane uzyskane w badaniach epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko poronienia oraz wad rozwojowych serca i wrodzonego rozszczepienia powłok brzusznych w następstwie stosowania inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży. Bezwzględne ryzyko wystąpienia wad rozwojowych układu sercowo-naczyniowego zwiększyło się z poniżej 1% do około 1,5%. Uważa się, że ryzyko to zwiększa się wraz z dawką i czasem trwania leczenia. W badaniach na zwierzętach wykazano, że podawanie inhibitora syntezy prostaglandyn powodowało zwiększenie strat zarodków w fazie przed i po implantacji oraz obumieranie zarodków i płodów. Ponadto, informowano o zwiększonej częstości występowania różnych wad wrodzonych, w tym układu sercowo-naczyniowego, u zwierząt, którym podawano inhibitor syntezy prostaglandyn w okresie rozwoju narządów. W pierwszym i drugim trymestrze ciąży nie należy podawać produktu Brufen, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli produkt Brufen stosuje kobieta, która planuje zajść w ciążę lub jest w pierwszym lub drugim trymestrze ciąży, dawka powinna być możliwie najmniejsza, a czas stosowania jak najkrótszy.

Stosowanie wszystkich inhibitorów syntezy prostaglandyn w trzecim trymestrze ciąży może narazić płód na:

- toksyczne działanie na serce i płuca (przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne),
- zaburzenia czynności nerek, które mogą prowadzić do niewydolności nerek z małowodziem.

U matki i noworodka w końcowym okresie ciąży wystąpić może:

- wydłużenie czasu krwawienia,
- zahamowanie skurczów macicy powodujące opóźnienie lub wydłużenie porodu.

Z tych powodów stosowanie produktu Brufen jest przeciwwskazane w trzecim trymestrze ciąży.

##### Karmienie piersią

Ibuprofen przenika do mleka kobiet karmiących piersią, ale w przypadku krótkotrwałego stosowania dawek leczniczych ryzyko działania na dziecko nie jest prawdopodobne. Jeśli 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. Zaleca się rozważenie odstawienia 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 obsługiwanie maszyn**

Stosowanie produktu Brufen może wpłynąć u niektórych pacjentów na czas reakcji. 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. Nie przeprowadzono badań.



## 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).

Po zastosowaniu produktu Brufen, zawiesina doustna może pojawić się przemijające uczucie pieczenia w ustach lub gardle.

### 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 sercowo-naczyniowe

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

Zgłaszano obrzęki, nadciśnienie tętnicze i niewydolność serca w trakcie stosowania 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 aseptycznego 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 ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Nieżyt błony śluzowej nosa
	Rzadko	Aseptyczne 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	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Bezsenna, niepokój
	Rzadko	Depresja, stany splątania
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból 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	Pogorszenie słuchu
	Rzadko	Szumy uszne, zawroty głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Astma, skurcz oskrzeli, duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Niestrawność, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, wzdęcie z oddawaniem gazów, zaparcia, smoliste stolce, krwawe wymioty, krwotok z przewodu pokarmowego
	Niezbyt często	Zapalenie błony śluzowej żołądka, owrzodzenie dwunastnicy, owrzodzenie żołądka, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, perforacja przewodu pokarmowego
	Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki
	Nieznana	Zaostrzenie zapalenia okrężnicy i choroby Leśniowskiego-Crohna
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zapalenie wątroby, żółtaczką, nieprawidłowa czynność wątroby
	Rzadko	Uszkodzenie wątroby
	Bardzo rzadko	Niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka
	Niezbyt często	Pokrzywka, świąd, plamica, obrzęk naczynioruchowy, reakcja nadwrażliwości na światło
	Bardzo rzadko	Ciężkie postaci zmian skórnych (np. rumień wielopostaciowy, zmiany pęcherzowe, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwice oddzielanie się naskórka
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Nefrotoksyczność w różnej postaci, np. śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy i niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie zmęczenia
	Rzadko	Obrzęk
Zaburzenia serca	Częstość nieznana	Niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego (patrz także rozdział 4.4)
Zaburzenia naczyniowe	Częstość nieznana	Nadciśnienie tętnicze

#### 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; e-mail: ndl@urpl.gov.pl.  
Działania niepożądane można zgłaszać również 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 międzypersonalne są duże. Dawka 560 mg/kg mc. u 15-miesięcznego dziecka spowodowała ciężkie zatrucie, a 3,2 g ibuprofenu u 6-letniego dziecka zatrucie o nasileniu małym do umiarkowanego. 2,8-4 g ibuprofenu u 1,5-rocznego dziecka oraz 6 g u 6-letniego dziecka spowodowało ciężkie zatrucie, pomimo płukania żołądka. U dorosłego, 8 g spowodowało umiarkowane zatrucie, a >20 g bardzo ciężkie zatrucie. 8 g ibuprofenu u pacjenta w wieku 16 lat miało wpływ na czynność nerek, a 12 g w połączeniu z alkoholem u nastolatka spowodowało ostrą martwicę kanalików nerkowych.

##### *Objawy*

Występują przede wszystkim objawy dotyczące przewodu pokarmowego, np. nudności, bóle brzucha, wymioty (mogą być podbarwione krwią) oraz bóle głowy, szumy uszne, dezorientacja i oczopląs. Po przyjęciu dużych dawek – utrata świadomości, drgawki (głównie u dzieci). Bradykardia, zmniejszenie ciśnienia tętniczego. Kwasica metaboliczna, hipernatremia, objawy dotyczące nerek, krwiomocz. Możliwe objawy dotyczące wątroby. W sporadycznych przypadkach notowano hipotermię i 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

Brufen 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 działanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego polegające na hamowaniu agregacji płytek krwi, gdy leki te są podawane jednocześnie. Niektóre badania farmakodynamiczne wykazały, że po podaniu pojedynczej dawki

ibuprofenu (400 mg) w ciągu 8 godzin przed podaniem dawki kwasu acetylosalicylowego o natychmiastowym uwalnianiu (81 mg), lub 30 minut po jej podaniu, występuje osłabienie wpływu kwasu acetylosalicylowego na powstawanie tromboksanu lub agregację płytek. Pomimo braku pewności, czy dane te można ekstrapolować do sytuacji klinicznych, nie można wykluczyć, że regularne, długotrwałe stosowanie ibuprofenu może ograniczać działanie kardioprotekcyjne małych dawek kwasu acetylosalicylowego. Uważa się, że sporadyczne przyjmowanie ibuprofenu nie ma istotnego znaczenia klinicznego (patrz punkt 4.5).

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

### ***Metabolizm***

Ibuprofen jest szybko metabolizowany w wątrobie, z udziałem cytochromu P450, przede wszystkim izoenzymu CYP2C9, do dwóch nieczynnych metabolitów 2-hydroksyibuprofenu i 3-karboksyibuprofenu. Po podaniu doustnym, nieco mniej niż 90% dawki doustnej 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.

### ***Wydalenie***

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

### ***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 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 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 danych nieklinicznych mających znaczenie dla oceny bezpieczeństwa stosowania, poza informacjami już uwzględnionymi w tej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Metylu parahydroksybenzoesan (E 218)  
Propylu parahydroksybenzoesan (E 216)  
Sodu benzoesan (E 211)  
Sacharoza  
Kwas cytrynowy jednowodny  
Glicerol  
Sorbitol ciekły, niekrystalizujący (E 420)  
Kaolin lekki  
Polisorbat 80  
Aromat pomarańczowy D717 BBA  
Żółcień pomarańczowa (E 110)  
Agar  
Woda oczyszczona

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

Po pierwszym otwarciu butelki produkt należy zużyć w ciągu 12 miesięcy.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka zawierająca 100 ml lub 200 ml zawiesiny.

1. Butelka z PET koloru oranżowego z zakrętką z PP lub Aluminium, umieszczona wraz z łyżką miarową z PS o pojemności 2,5 ml/5 ml, w tekturowym pudełku.
2. Butelka z PET koloru oranżowego z zakrętką z PP lub Aluminium, umieszczona wraz z 5 ml doustną strzykawką skalowaną (cylinder z PP, tłok z HDPE lub PE), w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Mylan IRE Healthcare Ltd.  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13  
Irlandia

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

18485

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.07.2011 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.05.2015 r.

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

02/2018