CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metafen IBUPROFEN CAPS, 200 mg, kapsułki, miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 200 mg ibuprofenu (*Ibuprofenum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sorbitol (E 420), maltitol ciekły (E 965), potas.
Każda kapsułka zawiera: 28,8 mg sorbitolu, 15 mg maltitolu ciekłego i 10,6 mg potasu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, miękka

Miękka niebieska kapsułka żelatynowa

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Bóle różnego pochodzenia o nasileniu słabym do umiarkowanego:

- bóle głowy (również migrenowe),
- bóle zębów,
- bóle mięśniowe, stawowe i kostne,
- bóle po urazach,
- nerwobóle,
- bóle towarzyszące przeziębieniu i grypie,
- bolesne miesiączkowanie,
- bóle uszu występujące w stanach zapalnych ucha środkowego.

- Stany gorączkowe różnego pochodzenia (między innymi w przebiegu grypy, przeziębienia lub innych chorób zakaźnych).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy przeznaczony do krótkotrwałego stosowania.
Jeśli zachodzi konieczność stosowania tego produktu leczniczego dłużej niż przez 3 dni lub objawy nasilą się, należy skonsultować się z lekarzem.

Dawkowanie

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów oraz zmniejszenia ryzyka działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Określając dawkę ibuprofenu, należy uwzględnić masę ciała (mc.) i wiek pacjenta. Zwykle stosowana dawka pojedyncza ibuprofenu wynosi od 7 do 10 mg/kg mc., dawka dobowa wynosi od 20 do 30 mg/kg masy ciała.

Dzieci w wieku od 6 do 9 lat (20-29 kg): dawka początkowa 1 kapsułka. Potem, w razie potrzeby 1 kapsułka co 8 godzin. Maksymalna dawka dobowa wynosi 3 kapsułki (600 mg ibuprofenu).

Dzieci w wieku od 10 do 12 lat (30-39 kg): dawka początkowa 1 kapsułka. Potem, w razie potrzeby 1 kapsułka co 6 godzin. Maksymalna dawka dobowa wynosi 4 kapsułki (800 mg ibuprofenu).

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat (powyżej 40 kg): dawka początkowa od 1 do 2 kapsułek. Potem, w razie potrzeby 1 (200 mg) do 2 (400 mg) kapsułek co 4 (dla dawki 200 mg) do 6 godzin (dla dawki 400 mg). Maksymalna dawka dobowa wynosi 6 kapsułek (1200 mg ibuprofenu).

Minimalna przerwa pomiędzy kolejnymi dawkami wynosi 4-6 godzin.
Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej.

Pacjenci w podeszłym wieku: dostosowanie dawki nie jest wymagane. Pacjentów w podeszłym wieku należy monitorować pod względem wystąpienia działań niepożądanych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: należy zachować ostrożność podczas dawkowania ibuprofenu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy stosować możliwie najmniejsze dawki (pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: należy zachować ostrożność podczas dawkowania ibuprofenu u pacjentów z zaburzeniami wątroby. Należy stosować możliwie najmniejsze dawki (pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież
Nie zaleca się stosowania produktu Metafen IBUPROFEN CAPS u dzieci w wieku poniżej 6 lat lub o masie ciała poniżej 20 kg.

Sposób podawania
Podanie doustne.
Produkt leczniczy podaje się podczas lub niezależnie od posiłków.
Kapsułki należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Kapsułek nie należy żuć ani ssać, ani rozgryzać.

4.3 Przeciwwskazania

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

U pacjentów z reakcjami nadwrażliwości w wywiadzie (np. astma, zapalenie błony śluzowej nosa, obrzęk naczynioruchowy lub pokrzywka) związanymi z przyjęciem kwasu acetylosalicylowego (ASA) lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Krwawienie lub perforacja przewodu pokarmowego w wywiadzie, związane z wcześniejszym leczeniem NLPZ.

Choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy czynna lub w wywiadzie lub krwawienie (dwa lub więcej niezależne epizody potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia).

Krwawienie z naczyń mózgowych lub inne czynne krwawienie.

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

Niewyjaśnione zaburzenia układu krwiotwórczego, takie jak trombocytopenia.

Ostatni trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).

Znacznego stopnia odwodnienie (spowodowane wymiotami, biegunką lub niedostateczną podażą płynów).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność u pacjentów z niektórymi schorzeniami, których przebieg może ulec pogorszeniu:
- toczeń rumieniowaty układowy oraz mieszana choroba tkanki łącznej - zwiększone ryzyko aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (patrz punkt 4.8)
- nadciśnienie tętnicze i (lub) niewydolność serca w wywiadzie, ponieważ odnotowywano zatrzymanie płynów i obrzęki związane z leczeniem lekami z grupy NLPZ (patrz punkty 4.3 i 4.8)
- zaburzenia czynności nerek, ponieważ czynność nerek może ulec dalszemu pogorszeniu (patrz punkty 4.3 i 4.8)
- zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.8)
- bezpośrednio po dużym zabiegu chirurgicznym
- wrodzone zaburzenia metabolizmu porfiryn (np. ostra, przerywana porfiria)
- zaburzenia krzepnięcia krwi (ibuprofen może przedłużać czas krwawienia).

U pacjentów z czynną lub przebytą astmą oskrzelową, przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa, zapaleniem zatok, migdałków podniebiennych, polipami nosa oraz chorobami alergicznymi zastosowanie produktu leczniczego może wywołać skurcz oskrzeli, pokrzywkę lub obrzęk naczynioruchowy.

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

Należy unikać jednoczesnego stosowania ibuprofenu i leków z grupy NLPZ, w tym inhibitorów cyklooksygenazy-2.

Osoby w podeszłym wieku
U osób w podeszłym wieku częściej występują reakcje niepożądane po podaniu NLPZ, w szczególności w postaci krwawienia z przewodu pokarmowego lub jego perforacji, które mogą prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.2).

Krwawienie, owrzodzenie i perforacja przewodu pokarmowego
Krwawienie, owrzodzenie lub perforację przewodu pokarmowego mogące zakończyć się zgonem, opisywano po zastosowaniu wszystkich NLPZ, w każdym momencie leczenia, z towarzyszącymi ostrzegawczymi objawami lub bez, lub z ciężkimi zdarzeniami dotyczącymi przewodu pokarmowego w wywiadzie.

Ryzyko krwawienia, owrzodzenia lub perforacji przewodu pokarmowego wzrasta wraz z większymi dawkami NLPZ, u pacjentów z owrzodzeniem w wywiadzie, szczególnie jeśli było ono powikłane krwotokiem lub perforacją (patrz punkt 4.3) oraz u osób w podeszłym wieku. U pacjentów tych leczenie należy rozpoczynać od najmniejszej dostępnej dawki. U tych pacjentów, jak również u pacjentów wymagających jednoczesnego leczenia małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego lub innymi substancjami czynnymi mogącymi zwiększać ryzyko zmian w obrębie przewodu pokarmowego (patrz niżej oraz punkt 4.5) należy rozważyć leczenie skojarzone z lekami ochronnymi (np. mizoprostol lub inhibitory pompy protonowej).

Pacjentom, u których występuje działanie toksyczne dotyczące przewodu pokarmowego w wywiadzie, szczególnie osobom w podeszłym wieku, należy zalecić zgłaszanie wszelkich niepokojących objawów brzusznych (zwłaszcza krwawienia z przewodu pokarmowego), w szczególności w początkowych etapach leczenia.

Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących leki mogące zwiększać ryzyko owrzodzenia lub krwawienia, takie jak doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna, selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny lub leki przeciwpłytkowe, takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

Jeśli u pacjenta stosującego ibuprofen wystąpi krwawienie lub owrzodzenie przewodu pokarmowego, zaleca się odstawienie produktu leczniczego.

NLPZ należy podawać ostrożnie osobom z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna), gdyż stany te mogą ulec zaostrzeniu (patrz punkt 4.8).

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

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

Maskowanie objawów zakażenia podstawowego
Metafen IBUPROFEN CAPS może maskować objawy zakażenia, co może prowadzić do opóźnionego rozpoczęcia stosowania właściwego leczenia, a przez to pogarszać skutki zakażenia. Zjawisko to zaobserwowano w przypadku pozaszpitalnego bakteryjnego zapalenia płuc i powikłań bakteryjnych ospy wietrznej. Jeśli produkt leczniczy Metafen IBUPROFEN CAPS stosowany jest z powodu gorączki lub bólu związanych z zakażeniem, zaleca się kontrolowanie przebiegu zakażenia. W warunkach pozaszpitalnych pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, jeśli objawy utrzymują się lub nasilają.

Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe
Wymagane jest monitorowanie oraz zalecenie zachowania ostrożności pacjentom przed rozpoczęciem leczenia u osób z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie i (lub) niewydolnością serca, gdyż w związku z leczeniem NLPZ opisywano zatrzymywanie płynów, nadciśnienie tętnicze oraz obrzęki.
Badania kliniczne wskazują, że stosowanie ibuprofenu, zwłaszcza w dużej dawce (2400 mg na dobę), może być związane z niewielkim wzrostem ryzyka wystąpienia tętniczych incydentów zatorowo-zakrzepowych (na przykład zawału mięśnia sercowego lub udaru). W ujęciu ogólnym badania epidemiologiczne nie wskazują, że przyjmowanie ibuprofenu w małych dawkach (np. ≤1200 mg na dobę) jest związane ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia tętniczych incydentów zatorowo-zakrzepowych.

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

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

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

Inne uwagi
Bardzo rzadko obserwowano ciężkie, ostre reakcje nadwrażliwości (na przykład wstrząs anafilaktyczny). Po wystąpieniu pierwszych objawów reakcji nadwrażliwości po przyjęciu produktu leczniczego Metafen IBUPROFEN CAPS należy przerwać leczenie. Specjalistyczny personel musi wdrożyć wymagane procedury medyczne odpowiadające występującym objawom.

Ibuprofen może tymczasowo hamować czynność płytek krwi (agregację trombocytów), wykazano że wydłużał czas krwawienia u zdrowych ochotników. Z tego względu zaleca się, by pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia uważnie monitorować.

Wyniki badań doświadczalnych wskazują na zmniejszenie agregacji płytek krwi, hamującego działania kwasu acetylosalicylowego w terapii skojarzonej z podawaniem ibuprofenu. Taka interakcja może ograniczyć pożądane działanie ochronne kwasu acetylosalicylowego na układ krążenia. Dlatego należy stosować ibuprofen z szczególną ostrożnością u pacjentów otrzymujących kwas acetylosalicylowy w celu zahamowania agregacji płytek krwi (patrz punkt 4.5).

W przypadku długotrwałego stosowania produktu leczniczego Metafen IBUPROFEN CAPS, wymagane jest regularne kontrolowanie parametrów wskaźników czynności wątroby, czynności nerek oraz morfologii krwi.

W wyniku długotrwałego stosowania leków przeciwbólowych, mogą wystąpić bóle głowy, których nie należy leczyć zwiększonymi dawkami tego produktu leczniczego.

Ogólnie, regularne przyjmowanie leków przeciwbólowych, zwłaszcza skojarzenie kilku przeciwbólowych substancji czynnych, może prowadzić do nieodwracalnego uszkodzenia nerek z ryzykiem niewydolności nerek (nefropatia analgetyczna). Ryzyko to może wzrosnąć w przypadku obciążenia fizycznego z utratą soli i odwodnieniem. Z tego względu należy tego unikać.

Dorośli przyjmujący inne NLPZ jako leki przeciwbólowe lub kwas acetylosalicylowy w dawce dobowej większej niż 75 mg nie powinni stosować tego produktu (patrz punkt 4.5).

Istnieje ryzyko wystąpienia niewydolności nerek u odwodnionych dzieci i młodzieży. Nie należy stosować ibuprofenu u pacjentów ze znacznego stopnia odwodnieniem (spowodowanym wymiotami, biegunką lub niedostateczną podażą płynów) – patrz punkt 4.3.

Podczas stosowania ibuprofenu notowano pojedyncze przypadki toksycznej amblyopii. Dlatego wszystkie zaburzenia widzenia należy zgłaszać lekarzowi.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Sorbitol - Ten produkt leczniczy zawiera 28,8 mg sorbitolu w każdej kapsułce. Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających fruktozę (lub sorbitol) oraz pokarmu zawierającego fruktozę (lub sorbitol). Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych.

Maltitol - Ten produkt leczniczy zawiera 15 mg maltitolu ciekłego w każdej kapsułce.
Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

Potas - Ten produkt zawiera 0,27 mmol (10,6 mg) potasu w każdej kapsułce, co należy wziąć pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość potasu w diecie.

Sód - Błękit patentowy (E 131) wchodzący w skład produktu (otoczki kapsułki) zawiera sód. Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w każdej kapsułce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Monitorowanie parametrów klinicznych i biologicznych należy rozważyć u pacjentów otrzymujących ibuprofen w połączeniu z innymi, poniżej wymienionymi produktami leczniczymi.

Nie zaleca się stosowania z następującymi produktami leczniczymi:

Inne NLPZ, w tym inhibitory cyklooksygenazy-2: należy unikać jednoczesnego stosowania dwóch lub więcej leków z grupy NLPZ (patrz punkt 4.4), ponieważ zwiększa się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Kortykosteroidy: kortykosteroidy mogą zwiększać ryzyko owrzodzenia lub krwawienia w obrębie przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

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).

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z następującymi produktami leczniczymi:

Leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyny, leki beta-adrenolityczne oraz antagoniści receptora angiotensyny II:
NLPZ mogą zmniejszać działanie leków moczopędnych oraz innych leków przeciwnadciśnieniowych. U niektórych pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (np. pacjenci odwodnieni lub osoby w podeszłym wieku z zaburzoną czynnością nerek), jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), leków beta-adrenolitycznych lub antagonistów receptora angiotensyny II oraz preparatów hamujących cyklooksygenazę może doprowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek, w tym do wystąpienia ostrej niewydolności nerek, która jest jednak zwykle odwracalna. Z tego względu, jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych powinno odbywać się z zachowaniem ostrożności, w szczególności u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić, ponadto należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po włączeniu leczenia skojarzonego, a następnie okresowe jej weryfikowanie. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Metafen IBUPROFEN CAPS oraz diuretyków oszczędzających potas może prowadzić do wystąpienia hiperkaliemii.

Glikozydy nasercowe, fenytoina, lit:
Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Metafen IBUPROFEN CAPS z glikozydami nasercowymi, fenytoiną lub litem może zwiększać stężenie tych leków w surowicy krwi. Kontrolowanie stężenia litu, glikozydów nasercowych i fenytoiny w surowicy nie jest rutynowo wymagane podczas stosowania zgodnie z zaleceniami (nie dłużej niż przez 3 dni).

Metotreksat:
Istnieją dowody na możliwy wzrost stężenia metotreksatu w osoczu. NLPZ hamują kanalikową eliminację metotreksatu, co może prowadzić do zmniejszenia klirensu metotreksatu. W przypadku leczenia dużymi dawkami metotreksatu, należy unikać stosowania ibuprofenu (NLPZ). Ryzyko interakcji między NLPZ i metotreksatem należy rozważyć podczas leczenia małymi dawkami metotreksatu, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek. Należy monitorować czynność nerek w czasie leczenia metotreksatem i innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. Zalecana jest ostrożność w przypadku podawania NLPZ i metotreksatu w ciągu 24 godzin, ze względu na możliwość zwiększenia stężenia metotreksatu i nasilenia jego działania toksycznego.

Takrolimus:
Ryzyko działania nefrotoksycznego ulega zwiększeniu w przypadku jednoczesnego zastosowania tych dwóch produktów leczniczych.

Cyklosporyna:
Ryzyko działania uszkadzającego nerki.

Leki przeciwzakrzepowe:
NLPZ mogą zwiększać działanie leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwpłytkowe i selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI):
Zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Pochodne sulfonylomocznika:
Badania kliniczne wykazały interakcję pomiędzy niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi a lekami przeciwcukrzycowymi (pochodnymi sulfonylomocznika). Chociaż dotychczas nie opisano interakcji pomiędzy ibuprofenem a pochodnymi sulfonylomocznika, zapobiegawczo zaleca się kontrolę stężenia glukozy we krwi w przypadku jednoczesnego stosowania tych leków.

Zydowudyna:
Podczas jednoczesnego stosowania NLPZ i zydowudyny zwiększa się ryzyko toksyczności hematologicznej. Istnieją dane wskazujące na zwiększone ryzyko krwawienia do stawu oraz powstawania krwiaków u osób HIV-dodatnich z hemofilią leczonych zydowudyną i ibuprofenem.

Probenecyd i sulfinpyrazon:
Produkty lecznicze zawierające probenecyd lub sulfinpyrazon mogą opóźniać wydalanie ibuprofenu.

Baklofen:
Toksyczne działanie baklofenu może wystąpić na początku stosowania ibuprofenu.

Rytonawir:
Rytonawir może zwiększać stężenie leków z grupy NLPZ w osoczu.

Aminoglikozydy:
Leki z grupy NLPZ mogą zmniejszać wydalanie aminoglikozydów.

Antybiotyki z grupy chinolonów:
Dane uzyskane w badaniach na zwierzętach wskazują, że NLPZ mogą zwiększać ryzyko drgawek związanych ze stosowaniem antybiotyków z grupy chinolonów. Pacjenci przyjmujący NLPZ i chinolony mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia drgawek.

Worykonazol lub flukonazol:
Zwiększenie o około 80 do 100% wpływu ibuprofenu S (+) ujawniono w badaniach z flukonazolem i worykonazolem (inhibitory enzymów CYP2C9). Zmniejszenie dawki ibuprofenu należy rozważyć w przypadku jednoczesnego podawania inhibitorów CYP2C9, szczególnie w przypadku podawania dużej dawki ibuprofenu z worykonazolem lub flukonazolem.

Kaptopryl:
Badania doświadczalne wskazują, że ibuprofen hamuje wpływ kaptoprylu na wydalanie sodu.

Cholestyramina:
Podczas jednoczesnego stosowania cholestyraminy, wchłanianie ibuprofenu jest opóźnione i zmniejszone (25%). Produkt leczniczy należy podawać z zachowaniem kilkugodzinnej przerwy.

Mifepryston:
NLPZ nie powinny być używane przez 8-12 dni po zastosowaniu mifeprystonu, ponieważ mogą zmniejszać działanie mifeprystonu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Zahamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpłynąć na ciążę i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Dane pochodzące z badań epidemiologicznych sugerują zwiększone ryzyko poronienia oraz występowania

wad wrodzonych serca i wytrzewienia wskutek zastosowania inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnej ciąży. Absolutne ryzyko wad układu sercowo-naczyniowego zwiększyło się z mniej niż 1% do około 1,5%. Uważa się, że ryzyko zwiększa się wraz z dawką i długością leczenia. Wykazano, że u zwierząt podanie inhibitora syntezy prostaglandyn powoduje zwiększenie częstości przed- i poimplantacyjnych strat ciąż oraz obumarcia zarodka i płodu. Ponadto u zwierząt otrzymujących inhibitor syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy opisywano zwiększoną częstość występowania różnorodnych wad rozwojowych, w tym wad układu sercowo-naczyniowego.

Od 20. tygodnia ciąży stosowanie ibuprofenu może powodować małowodzie wskutek zaburzeń czynności nerek płodu. Może ono wystąpić krótko po rozpoczęciu leczenia i jest zwykle odwracalne po jego przerwaniu. Ponadto zgłaszano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po leczeniu w drugim trymestrze ciąży, z których większość ustąpiła po zaprzestaniu leczenia.
W związku z tym, nie należy podawać ibuprofenu w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli ibuprofen jest stosowany u kobiet planujących ciążę oraz w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, należy stosować możliwie jak najmniejszą dawkę, a czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy. Należy rozważyć przedporodowe monitorowanie w kierunku małowodzia oraz zwężenia przewodu tętniczego po ekspozycji na ibuprofen przez kilka dni od 20. tygodnia ciąży. W przypadku stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego należy zaprzestać stosowania ibuprofenu.

W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą wywołać u płodu:
- toksyczne działanie na płuca i serce (przedwczesne zwężenie/zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne);
- zaburzenie czynności nerek (patrz powyżej);

pod koniec ciąży u matki i noworodka:
- wydłużenie czasu krwawienia, działanie przeciwpłytkowe, które może wystąpić nawet po bardzo małych dawkach;
- zahamowanie skurczów macicy skutkujące opóźnieniem lub przedłużeniem porodu.

W związku z tym ibuprofen jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Karmienie piersią
Ibuprofen i jego metabolity mogą w znikomych ilościach przenikać do mleka kobiet karmiących piersią. Dotychczas nie są znane szkodliwe działania u niemowląt, tak więc po krótkotrwałym stosowaniu w zalecanych dawkach, w celach przeciwbólowych oraz przeciwgorączkowych, zaprzestanie karmienia piersią nie jest zwykle konieczne.

Płodność
Istnieją pewne dowody, iż leki hamujące cyklooksygenazę (odpowiedzialną za syntezę prostaglandyn) mogą powodować zaburzenia płodności u kobiet poprzez oddziaływanie na owulację. Działanie to jest przemijające po zakończeniu terapii.
U kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub są diagnozowane pod kątem niepłodności, należy rozważyć odstawienie ibuprofenu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Działania niepożądane, takie jak zawroty głowy, zmęczenie oraz zaburzenia widzenia mogą wystąpić po zastosowaniu leków z grupy NLPZ. Jeżeli wystąpią, pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Następujące częstości działań niepożądanych zostały przyjęte jako podstawa do oceny działań niepożądanych:
Bardzo często (≥1/10)
Często (≥1/100 do <1/10)
Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)

Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
Bardzo rzadko (<1/10 000)
Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Wykaz poniższych działań niepożądanych zawiera wszystkie działania niepożądane, zaobserwowane podczas leczenia ibuprofenem, również te występujące po długotrwałym leczeniu dużymi dawkami, stosowanej u pacjentów z chorobą reumatyczną. Podane częstości występowania, wykraczające poza bardzo rzadkie doniesienia, dotyczą krótkotrwałego stosowania dawek dobowych do maksymalnej dawki 1200 mg ibuprofenu w postaci doustnej oraz do maksymalnej dawki 1800 mg w postaci czopków doodbytniczych. Najczęściej obserwowane działania niepożądane dotyczą układu pokarmowego.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo rzadko	Zaostrzenie stanów zapalnych związane z zakażeniem (np. wystąpienie martwiczego zapalenia powięzi) powiązane ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Jest to być może związane z mechanizmem działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Jeśli podczas stosowania produktu leczniczego Metafen IBUPROFEN CAPS wystąpią lub nasilą się objawy zakażenia, pacjentowi należy zalecić niezwłoczne zgłoszenie się do lekarza. Należy ocenić, czy istnieją wskazania do zastosowania leczenia przeciwinfekcyjnego lub antybiotykoterapii. Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Podczas stosowania ibuprofenu obserwowano objawy aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych ze sztywnością karku, bólem głowy, nudnościami, wymiotami, gorączką lub zaburzeniami świadomości. Wydaje się, iż predyspozycję do tego wykazują pacjenci z zaburzeniami autoimmunologicznymi (SLE, mieszana choroba tkanki łącznej).
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Zaburzenia układu krwiotwórczego (niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość, pancytopenia, agranulocytoza). Pierwszymi objawami mogą być gorączka, ból gardła, powierzchowne owrzodzenia w jamie ustnej, dolegliwości grypopodobne, ciężkie osłabienie, nie dające się wyjaśnić krwawienia z nosa oraz krwawienia skórne.
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości z wysypką skórną i świądem, jak również napady duszności (możliwe wystąpienie w połączeniu ze spadkiem ciśnienia tętniczego). Pacjenta należy poinformować, aby w takim przypadku natychmiast skonsultował się z lekarzem i nie przyjmował więcej produktu leczniczego Metafen IBUPROFEN CAPS.

	Bardzo rzadko	Ciężkie, uogólnione reakcje nadwrażliwości. Mogą one wystąpić jako obrzęk twarzy, obrzęk języka, obrzęk wewnętrzny krtani z upośledzeniem drożności dróg oddechowych, niewydolność oddechowa, przyspieszenie czynności serca, spadek ciśnienia krwi, do zagrażającego życiu wstrząsu włącznie. Jeśli wystąpi jeden z powyższych objawów, co może zdarzyć się już po pierwszym zastosowaniu produktu leczniczego, konieczna jest natychmiastowa pomoc lekarza.
Zaburzenia psychiczne	Bardzo rzadko	Reakcje psychotyczne, depresja.
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, takie jak ból głowy, zawroty głowy, bezsenność, senność, pobudzenie, rozdrażnienie lub zmęczenie.
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zaburzenia widzenia.
Zaburzenia ucha i błędnika	Rzadko	Szumy uszne, zawroty głowy.
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	Kołatanie serca, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, obrzęk lub nadciśnienie odnotowywano w związku z leczeniem lekami z grupy NLPZ. Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie 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 (patrz punkt 4.4).
	Częstość nieznana	zespół Kounisa.
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze.
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zgaga, bóle brzucha, nudności, wymioty, wzdęcia z oddawaniem gazów, biegunka, zaparcia i niewielkie krwawienie z przewodu pokarmowego, mogą prowadzić w wyjątkowych przypadkach do niedokrwistości.
	Niezbyt często	Wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenie zapalenia jelita grubego oraz choroby Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4), zapalenie błony śluzowej żołądka, niestrawność.

	Bardzo rzadko	Wrzód żołądka, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego, krwawe wymioty, smoliste stolce, czasami ze skutkiem śmiertelnym, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4), zapalenie przełyku, zapalenie trzustki, tworzenie się przeponopodobnych zwężeń jelita. Pacjenta należy poinformować, by w przypadku wystąpienia ostrego bólu nadbrzusza, smolistych stolców lub krwawych wymiotów, odstawił produkt leczniczy i natychmiast zgłosił się do lekarza.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zaburzenia czynności wątroby, uszkodzenie wątroby, w szczególności po długotrwałym leczeniu, niewydolność wątroby, ostre zapalenie wątroby.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypki skórne różnego typu.
	Bardzo rzadko	Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR) (w tym rumień wielopostaciowy, złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka). Wyjątkowo ciężkie zakażenia skóry i tkanek miękkich, jak powikłania w przebiegu ospy wietrznej.
	Częstość nieznana	Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS), ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP). Reakcje nadwrażliwości na światło.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Zmniejszenie wydalania mocznika i obrzęk, w szczególności u pacjentów z nadciśnieniem. Niewydolność nerek, zespół nerczycowy, śródmiąższowe zapalenie nerek, któremu może towarzyszyć ostra niewydolność nerek. Martwica brodawek nerkowych, szczególnie po długotrwałym stosowaniu. Zwiększone stężenie mocznika w surowicy.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

U dzieci przyjęcie dawki większej niż 400 mg na kg mc. ibuprofenu może spowodować wystąpienie objawów przedawkowania. U osób dorosłych skutek odpowiedzi na dawkę jest mniej wyraźnie określony. Okres półtrwania podczas przedawkowania wynosi 1,5 do 3 godzin.

Objawy przedawkowania
U większości pacjentów, którzy przyjęli znaczące klinicznie ilości leków z grupy NLPZ, mogą rozwinąć się objawy ograniczone do nudności, wymiotów, bólu w nadbrzuszu, i rzadziej biegunki. Mogą również wystąpić szumy uszne, ból głowy i krwawienie z przewodu pokarmowego. W bardziej poważnym zatruciu, toksyczność obejmuje ośrodkowy układ nerwowy, objawiając się sennością, sporadycznie pobudzeniem, dezorientacją lub śpiączką. Sporadycznie u pacjentów rozwijają się drgawki. W ciężkim zatruciu może wystąpić kwasica metaboliczna. Może również wystąpić wydłużenie czasu protrombinowego / INR, prawdopodobnie z powodu zakłóceń działania krążących czynników krzepnięcia. Może wystąpić ostra niewydolność nerek i uszkodzenie wątroby. Zaostrzenie astmy jest możliwe u pacjentów z astmą.

Leczenie
Postępowanie powinno być objawowe i wspomagające i powinno obejmować utrzymanie drożności dróg oddechowych, monitorowanie czynności serca i parametrów życiowych aż do momentu ich ustabilizowania. Należy rozważyć podawanie doustne węgla aktywnego, jeżeli od momentu zażycia przez pacjenta potencjalnie toksycznych ilości leku nie upłynęło więcej niż 1 godzina. Jeśli drgawki występują często lub przedłużają się, należy podać dożylnie diazepam lub lorazepam. Pacjentom z astmą należy podać leki rozszerzające oskrzela.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, pochodne kwasu propionowego,
kod ATC: M01AE01

Ibuprofen jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ), którego skuteczność hamowania syntezy prostaglandyn została potwierdzona w konwencjonalnych modelach zwierzęcych stanu zapalnego. U ludzi ibuprofen zmniejsza ból związany ze stanem zapalnym, obrzęk oraz gorączkę. Ponadto, ibuprofen w odwracalny sposób hamuje agregację płytek krwi.

Potwierdzono kliniczną skuteczność ibuprofenu w leczeniu bólu o nasileniu słabym do umiarkowanego, takiego jak ból zębów, ból głowy oraz leczenie objawowe gorączki.

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).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie prowadzono odrębnych badań farmakokinetyki produktu leczniczego u dzieci. Przegląd literatury fachowej potwierdza, że wchłanianie, metabolizm i wydalanie ibuprofenu u dzieci przebiega w podobny sposób, jak u osób dorosłych.

Wchłanianie
Po podaniu doustnym ibuprofen jest częściowo wchłaniany w żołądku, a następnie w całości wchłaniany w jelicie cienkim.

Dystrybucja
Ibuprofen wiązany jest w ponad 99% z białkami osocza krwi.

Metabolizm i eliminacja
Po zmetabolizowaniu w wątrobie (hydroksylacji, karboksylacji, koniugacji) farmakologicznie nieaktywne metabolity są całkowicie wydalone, głównie przez nerki (90%) oraz z żółcią. Okres półtrwania u osób zdrowych, jak również u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i zaburzeniami czynności nerek waha się od 1,8 do 3,5 godziny.

Niewydolność nerek
Ze względu na to, że ibuprofen i jego metabolity są wydalane głównie przez nerki, u pacjentów z różnym stopniem niewydolności nerek mogą wystąpić zmiany dotyczące właściwości farmakokinetycznych leku. Zmniejszenie stopnia wiązania z białkami, zwiększenie stężenia całkowitego ibuprofenu i niezwiązanego enancjomeru (S)-ibuprofenu w osoczu oraz podwyższone wartości AUC dla enancjomerów (S / R) obserwowano u pacjentów z niewydolnością nerek, w porównaniu do grupy kontrolnej zdrowych ochotników.
W końcowym stadium choroby nerek, u pacjentów dializowanych, średnie wartości wolnych frakcji ibuprofenu wynosiły około 3% w porównaniu z około 1% u zdrowych ochotników. Ciężkie zaburzenia czynności nerek mogą prowadzić do nagromadzenia metabolitów ibuprofenu. Znaczenie tego faktu jest nieznane. Metabolity mogą być wyeliminowane za pomocą hemodializy (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby
Zaburzenia czynności wątroby wynikające z nadużywania alkoholu, z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby nie powodują znaczącej zmiany parametrów farmakokinetycznych. Choroba wątroby może wpływać na kinetykę usuwania ibuprofenu. U pacjentów z marskością wątroby oraz z umiarkowaną niewydolnością wątroby obserwowano średnio 2-krotne wydłużenie okresu półtrwania (stopień 6-10 według skali Child-Pugh), z wartością AUC stosunku enancjomeru (S / R) znacznie niższą w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych ochotników, co sugeruje zaburzenia metaboliczne inwersji ibuprofenu enancjomer (R) do aktywnego (S) kwasu (patrz także punkt 4.3).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność subchroniczna i przewlekła ibuprofenu w doświadczeniach na zwierzętach ujawniała się głównie w postaci zmian i owrzodzeń przewodu pokarmowego. Badania *in vitro* i *in vivo* nie dostarczyły klinicznie znaczących dowodów na działanie mutagenne ibuprofenu. W badaniach na szczurach i myszach nie stwierdzono działania rakotwórczego ibuprofenu.
Ibuprofen wywoływał zahamowanie owulacji u królików, jak również zaburzenia implantacji u różnych gatunków zwierząt (króliki, szczury, myszy). Badania eksperymentalne przeprowadzone na szczurach i królikach, wykazały że ibuprofen przenika przez łożysko. Podanie dawki toksycznej ciężarnej samicy powodowało zwiększoną częstość występowania wad rozwojowych (np. wady przegrody międzykomorowej serca) u młodych szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Makrogol 600
Potasu wodorotlenek
Woda oczyszczona

Otoczka:
Żelatyna
Sorbitol ciekły, niekrystalizujący (E 420)
Maltitol ciekły (E 965)
Błękit patentowy (E 131)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVDC/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

6 kapsułek miękkich
10 kapsułek miękkich
20 kapsułek miękkich
30 kapsułek miękkich
50 kapsułek miękkich

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 23309

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.07.2016 r.
Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.04.2021 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01.03.2024 r.