

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Brufen Plus, 400 mg + 30 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera:

Substancje czynne: ibuprofen 400 mg i kodeiny fosforan półwodny 30 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Opis produktu: biała, podłużna tabletki powlekana, o wymiarach około 17 mm x 8 mm x 6,6 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Brufen Plus jest wskazany w objawowym leczeniu bólu o nasileniu niewielkim do umiarkowanego u dorosłych, jeśli nieskuteczne jest leczenie innymi lekami przeciwbólowymi, takimi jak paracetamol lub ibuprofen.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Dorośli

1 tabletki co 4 do 6 godzin. Dawka dobową nie może być większa niż 6 tabletek (2 400 mg ibuprofenu + 180 mg kodeiny fosforanu półwodnego).

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne szczególne dostosowanie dawki, o ile nie występuje zaburzenie czynności nerek lub wątroby, zwiększona wrażliwość na ośrodkowe działanie leków opioidowych lub przerost gruczołu krokowego. W takich przypadkach należy indywidualnie dobierać dawkę.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu Brufen Plus u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z lekkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek należy stosować najmniejszą z możliwych dawek oraz monitorować czynność nerek (u pacjentów z ciężkim zaburzeniem nerek patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z lekkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby należy stosować najmniejszą z możliwych dawek (u pacjentów z ciężkim zaburzeniem wątroby patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Lek ten należy przyjmować podczas posiłków lub z pokarmem w celu uniknięcia dolegliwości żołądkowo-jelitowych. Jeśli pacjent odczuwa dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, przed zażyciem leku powinien skonsultować się z lekarzem.

Tabletki Brufen Plus należy przyjmować popijając szklanką wody. Tabletki Brufen Plus należy połykać w całości i nie rozgryzać, przełamywać, rozkruszać ani ssać, aby uniknąć uczucia dyskomfortu w jamie ustnej i podrażnienia gardła.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ibuprofen, kodeinę lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynny lub nawracający wrzód trawienny lub krwotok w wywiadzie (dwa lub więcej odrębne epizody potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia).

W wywiadzie, krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforacja w związku z wcześniejszym leczeniem niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

Produktu Brufen Plus nie należy podawać pacjentom, u których po przyjęciu kwasu acetylosalicylowego lub innych leków z grupy NLPZ wystąpiła astma, pokrzywka lub reakcje alergiczne.

Ciężka astma lub niewydolność oddechowa.

Przewlekłe zaparcia.

Ciężka niewydolność serca (klasa IV wg NYHA).

Ciężka niewydolność wątroby.

Ciężka niewydolność nerek (przesączanie kłębuszkowe poniżej 30 ml/min).

Choroba zapalna jelit lub krwawienie jelitowe.

Produktu Brufen Plus nie należy podawać pacjentom z zaburzeniami wiążącymi się ze zwiększoną skłonnością do krwawień.

Trzeci trymestr ciąży.

Kobiety karmiące piersią (patrz rozdział 4.6).

Pacjenci o znanym ultraszybkim metabolizmie przez CYP2D6.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia ogólne

Należy zachować ostrożność u pacjentów jednocześnie przyjmujących leki, które mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia owrzodzenia lub krwawienia.

Występowanie działań niepożądanych można zminimalizować stosując najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów (patrz punkt 4.2 oraz ryzyko ze strony układu pokarmowego i układu krążenia poniżej).

Jak inne leki z grupy NLPZ, ibuprofen może maskować objawy przedmiotowe zakażenia.

U pacjentów w podeszłym wieku częściej występują działania niepożądane po NLPZ, zwłaszcza krwawienie z przewodu pokarmowego i perforacja, które mogą prowadzić do zgonu.

Kodeina może powodować splątanie i nadmierne uspokojenie u osób w podeszłym wieku. Działanie to można zmniejszyć stosując najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów.

Brufen Plus należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z niedociśnieniem tętniczym, niedoczynnością gruczołu tarczowego, skłonnością do drgawek, zwiększonym ciśnieniem śródczaszkowym lub urazem głowy.

Brufen Plus należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z niewydolnością wątroby, nerek lub serca, ponieważ stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych może powodować zaburzenie czynności nerek. Jednoczesne przyjmowanie podobnych leków przeciwbólowych powoduje w następstwie zwiększenie tego ryzyka. U pacjentów z niewydolnością nerek, wątroby i serca należy stosować najniższą skuteczną dawkę, w możliwie najkrótszym czasie i monitorować funkcje wątroby i nerek, zwłaszcza u pacjentów leczonych długotrwale (patrz punkt 4.3).

Należy unikać jednoczesnego spożywania alkoholu.

Metabolizm przez CYP2D6

Kodeina jest metabolizowana przez izoenzym CYP2D6 do morfiny, która jest aktywnym metabolitem kodeiny. Jeśli u pacjenta występuje niedobór lub całkowity brak tego enzymu, nie uzyska się wystarczającego działania przeciwbólowego. Z danych szacunkowych wynika, że niedobór ten może występować u do 7% populacji kaukaskiej. Jeśli jednak pacjenta cechuje nasilony lub ultraszybki metabolizm, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia niepożądanych działań zatrucia opioidami, nawet po zastosowaniu powszechnie stosowanych dawek. Pacjenci ci szybko przekształcają kodeinę w morfinę, co skutkuje wyższym niż oczekiwane stężeniem morfiny w osoczu.

Do ogólnych objawów zatrucia opioidami zalicza się splątanie, senność, płytki oddech, wąskie źrenice, nudności, wymioty, zaparcia i brak apetytu. W ciężkich przypadkach mogą wystąpić objawy depresji krążeniowej i oddechowej, która może zagrażać życiu, a nawet w bardzo rzadkich przypadkach powodować zgon.

Z danych szacunkowych wynika, że ultraszybki metabolizm w różnych populacjach występuje z częstościami podanymi poniżej:

Populacja	Dane szacunkowe w %
Afrykańczycy/Etiopczycy	29%
Afroamerykanie	3,4% do 6,5%
Azjaci	1,2% do 2%
Kaukaska	3,6% do 6,5%
Grecy	6,0%
Węgrzy	1,9%
Europa Północna	1%-2%

Płodność u kobiet

Stosownie produktu Brufen Plus może powodować zaburzenia płodności u kobiet i nie jest zalecane u kobiet planujących zajście w ciążę. Należy rozważyć zakończenie stosowania produktu Brufen Plus, jeśli kobieta ma trudności z zajściem w ciążę lub jest poddawana badaniom w związku z niepłodnością.

Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie i perforacja

Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie i perforację, które mogą prowadzić do zgonu, notowano w związku ze stosowaniem leków z grupy NLPZ w różnym czasie w trakcie leczenia, poprzedzone lub nie objawami ostrzegającymi lub wcześniejszymi ciężkimi zdarzeniami dotyczącymi przewodu pokarmowego w wywiadzie.

Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji wzrasta wraz ze zwiększeniem dawki leku z grupy NLPZ u pacjentów z wrzodem trawiennym w wywiadzie, zwłaszcza powikłanym krwawieniem lub perforacją (patrz 4.3) oraz u osób w podeszłym wieku. U tych pacjentów leczenie należy rozpocząć od najmniejszej dostępnej dawki.

U takich pacjentów oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie kwas acetylosalicylowy w małych dawkach, co może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia zagrożenia dla przewodu pokarmowego, należy rozważyć terapię skojarzoną z lekami osłonowymi (np. mizoprostol lub inhibitory pompy protonowej) (patrz poniżej i punkt 4.5).

Należy unikać jednoczesnego stosowania ibuprofenu i innych leków z grupy NLPZ, w tym selektywnych inhibitorów cykloosygenazy-2 (COX-2), ze względu na zwiększone ryzyko owrzodzenia lub krwawienia (patrz punkt 4.5). Pacjentów z chorobami układu pokarmowego w wywiadzie, zwłaszcza pacjentów w podeszłym wieku, należy poinformować o konieczności zgłaszania wszelkich nietypowych objawów ze strony przewodu pokarmowego (zwłaszcza krwawienia z przewodu pokarmowego), szczególnie w początkowej fazie leczenia.

Należy zachować ostrożność u pacjentów jednocześnie stosujących leki, które mogą zwiększać ryzyko owrzodzenia lub krwawienia takie, jak podawane doustnie kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny lub leki przeciwpłytkowe, takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

W przypadku wystąpienia wrzodu żołądka, jelita lub krwawienia, pacjent musi przerwać stosowanie produktu Brufen Plus.

Należy zachować ostrożność stosując leki z grupy NLPZ u pacjentów z chorobą przewodu pokarmowego w wywiadzie (np. wrzodziejące zapalenie jelita grubego lub choroba Leśniowskiego-Crohna), ponieważ może nastąpić nasilenie objawów choroby (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność stosując kodeinę u pacjentów z chorobą dróg żółciowych, w tym ostrym zapaleniem trzustki, ponieważ kodeina może powodować skurcz zwieracza Oddiego i zmniejszenie wydzielania żółci i soku trzustkowego.

Działanie na układ krążenia i naczynia mózgowe

Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz (lub) łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie należy odpowiednio kontrolować i udzielić im właściwych zaleceń, ponieważ informowano o zatrzymaniu płynów w organizmie, nadciśnieniu tętniczym i obrzękach w związku ze stosowaniem leków z grupy NLPZ.

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 zawał mięśnia sercowego lub udar). W ujęciu ogólnym badania epidemiologiczne nie wskazują, że przyjmowanie ibuprofenu w małych dawkach (np. ≤ 1200 mg/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/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).

Działanie na układ oddechowy

Należy zachować ostrożność stosując Brufen Plus u pacjentów z astmą oskrzelową, przewlekłym nieżytem nosa lub chorobami alergicznymi takimi jak skurecz oskrzeli, pokrzywka lub obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie, ze względu na te składniki produktu. Ibuprofen może wywoływać objawy astmy, zwłaszcza u osób z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy. Jak inne leki opioidowe, kodeina może powodować depresję oddychania. Działanie to może mieć łagodne objawy, ale również może powodować zagrażający życiu skurecz oskrzeli.

Działanie leków opioidowych

Kodeina może powodować uzależnienie. Do fizycznego uzależnienia może dojść w czasie długotrwałego stosowania i wystąpić może również tolerancja krzyżowa innych leków opioidowych. Ze względu na możliwość rozwinięcia się fizycznego uzależnienia od kodeiny, nie zaleca się długotrwałego stosowania.

Zaleca się ostrożność u pacjentów z wcześniejszym uzależnieniem od substancji chemicznych w wywiadzie.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z zespołami uzależnień.

Przewlekłe stosowanie leków opioidowych, w tym kodeiny, może powodować lub nasilać przewlekłe zaparcia. Choć w pewnym stopniu dochodzi do rozwinięcia się tolerancji działania opiatów na oddawanie stolca, pacjenci, którzy przyjmują leki opioidowe w leczeniu stanów przewlekłych cierpią na zaparcia.

Działanie na skórę

W związku ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych bardzo rzadko informowano o ciężkich reakcjach skórnych, niekiedy prowadzących do zgonu, w tym złuszcającym zapaleniu skóry, zespole Stevensa-Johnsona i martwicy toksyczna - rozplywnej naskórka, (patrz punkt 4.8). Wydaje się, że pacjenci są najbardziej narażeni na te reakcje niepożądane w początkowym okresie leczenia. W większości przypadków do reakcji tych dochodzi w pierwszym miesiącu leczenia. Stosowanie produktu Brufen Plus należy przerwać, gdy tylko pojawi się wysypka skórna, zmiany na błonach śluzowych lub inne oznaki nadwrażliwości.

Działanie na nerki

Należy zachować ostrożność rozpoczynając stosowanie ibuprofenu u pacjentów w znacznym stopniu odwodnionych.

Jak w przypadku innych NLPZ, długotrwałe stosowanie ibuprofenu powodowało martwicę brodawek nerkowych i inne patologiczne zmiany w nerkach. Toksyczne działanie na nerki obserwowano również u pacjentów, u których prostaglandyny nerkowe odgrywają rolę kompensacyjną w utrzymywaniu prawidłowej perfuzji nerek. U tych pacjentów podawanie leku z grupy NLPZ może powodować zależne od dawki zmniejszenie produkcji prostaglandyn oraz wtórnie przepływu krwi przez nerki, co może skutkować niewydolnością nerek. Największe ryzyko tych reakcji występuje u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, niewydolnością serca, zaburzeniami czynności wątroby, przyjmujących leki moczopędne i inhibitory konwertazy angiotensyny [ACE] oraz u osób w

podeszłym wieku. Po zaprzestaniu stosowania leku z grupy NLPZ zazwyczaj następuje powrót do stanu przed leczeniem.

Działanie na krew

Ibuprofen jak inne NLPZ może hamować agregację płytek krwi i wykazano, że wydłuża czas krwawienia u zdrowych osób.

Należy zachować ostrożność stosując Brufen Plus u pacjentów otrzymujących leczenie przeciwwązkowe. Przez pierwszych kilka dni leczenia skojarzonego należy codziennie oznaczać czas protrombinowy.

Jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych obserwowano, jako rzadko występujący objaw u pacjentów przyjmujących ibuprofen. Choć wystąpienie jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym i zbliżonymi autoimmunologicznymi chorobami tkanki łącznej, odnotowano je również u pacjentów bez podstawowej choroby przewlekłej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych którymkolwiek z następujących leków, ponieważ u niektórych pacjentów informowano o interakcjach.

Leki moczopędne, β -adrenolityczne, inhibitory konwertazy angiotensyny [ACE] i antagoniści angiotensyny II: Leki z grupy NLPZ mogą osłabiać hipotensyjne działanie leków moczopędnych, leków β -adrenolitycznych i innych leków przeciwnadciśnieniowych. Leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko nefrotoksyczności NLPZ. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. odwodnionych lub u osób w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) podawanie w skojarzeniu inhibitora ACE, leku β -adrenolitycznego lub antagonisty angiotensyny II oraz leków hamujących aktywność cyklooksygenazy może spowodować dalsze pogorszenie czynności nerek, w tym ostrą niewydolność nerek, która jest zazwyczaj przemijająca. Z tego względu jednoczesne leczenie NLPZ i inhibitorami ACE, lekami β -adrenolitycznymi lub antagonistami angiotensyny II należy stosować z zachowaniem ostrożności, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni i należy rozważyć wykonanie badań kontrolnych czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, a następnie okresowo je powtarzać.

Produktów zawierających ibuprofen nie należy stosować jednocześnie z innymi produktami leczniczymi zwiększającymi ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego.

Leki przeciwkrzepliwe: Leki z grupy NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwkrzepliwych, np. warfaryny (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwplatek: Leków z grupy NLPZ nie należy stosować z lekami przeciwplatekowymi, takimi jak tyklopidyna ze względu na addytywne hamowanie czynności płytek krwi. Zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI): Zarówno leki z grupy SSRI, jak i NLPZ mogą zwiększać ryzyko krwawienia, np. z przewodu pokarmowego. To ryzyko zwiększa się jeszcze bardziej podczas leczenia skojarzonego. Mechanizm może być związany ze zmniejszeniem wychwyty serotoniny w płytkach krwi (patrz punkt 4.4).

Metotreksat: Leki z grupy NLPZ, w tym ibuprofen, mogą hamować wydzielanie kanalikowe metotreksatu i zmniejszać klirens metotreksatu.

Aminoglikozydy: Leki z grupy NLPZ mogą zmniejszać eliminację aminoglikozydów.

Glikozydy nasercowe: Leki z grupy NLPZ mogą nasilać niewydolność serca, zmniejszać przesączanie kłębuszkowe i zwiększać stężenie glikozydów nasercowych w osoczu.

Digoksylna: Ibuprofen opóźnia klirens nerkowy digoksylny, co prowadzi do zwiększenia stężenia digoksylny w surowicy.

Lit: Ibuprofen zmniejsza klirens nerkowy litu, co prowadzi do zwiększenia stężenia litu w osoczu.

Cyklosporyna i takrolimus: Nefrotoksyczność może się zwiększyć, ponieważ ibuprofen powoduje zaburzenia krążenia nerkowego.

Kortykosteroidy: Zwiększone ryzyko owrzodzenia lub krwawienia z przewodu pokarmowego w przypadku jednoczesnego stosowania z lekiem z grupy NLPZ (patrz punkt 4.4).

Kolestyramina: Jednoczesne podawanie ibuprofenu i kolestyraminy może zmniejszyć wchłanianie ibuprofenu z przewodu pokarmowego. Znaczenie kliniczne nie jest znane.

Wyciąg z miłorzębu dwuklapowego (gingko biloba): Stosowanie jednocześnie z ibuprofenem może zwiększyć ryzyko krwawienia związane z przyjmowaniem leku z grupy NLPZ.

Mifepryston: Teoretycznie możliwe jest zmniejszenie skuteczności tego produktu leczniczego za względu na przeciwprostaglandynowe właściwości leków z grupy NLPZ. Ograniczone dowody wskazują, że jednoczesne podanie leku z grupy NLPZ w dniu podania prostaglandyny nie wywiera niepożądanego wpływu na działanie mifeprystonu lub prostaglandyny na rozwarcie szyjki macicy lub kurczliwość macicy oraz nie zmniejsza klinicznej skuteczności farmakologicznie wywołanego zakończenia ciąży.

Inhibitory MAO: Agoniści receptorów opioidowych mogą nasilać działanie inhibitorów MAO. Zwiększone ryzyko działania hamującego na ośrodkowy układ nerwowy i układ oddechowy.

Inhibitory CYP2D6: Inhibitory CYP2D6 (np. chinidyna, fluoksetyna) zmniejszają tworzenie morfiny z kodeiny. Działanie przeciwbólowe kodeiny może zostać znacznie zmniejszone.

Antybiotyki chinolonowe: Dane z badań na zwierzętach wskazują, że leki z grupy NLPZ mogą zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek w związku ze stosowaniem antybiotyków chinolonowych. U pacjentów stosujących leki z grupy NLPZ i chinolony istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia drgawek.

Pochodne sulfonilomocznika: Leki z grupy NLPZ mogą nasilać działanie pochodnych sulfonilomocznika. Znane są rzadko występujące doniesienia o hipoglikemii u przyjmujących pochodne sulfonilomocznika pacjentów, którzy otrzymali ibuprofen.

Zydowudyna: Zwiększenie ryzyka toksycznego działania na krew, gdy lek z grupy NLPZ podaje się z zydowudyną. Istnieją dowody na zwiększenie ryzyka wylewów krwi do stawów i krwiaków u zakażonych HIV chorych na hemofilię leczonych jednocześnie zydowudyną i ibuprofenem.

Inhibitory izoenzymu CYP2C9: Jednoczesne podawanie ibuprofenu i inhibitorów izoenzymu CYP2C9 może zwiększyć ekspozycję na ibuprofen (substrat CYP2C9). W badaniu zastosowania z worykonazolem i flukonazolem (inhibitory CYP2C9) wykazano zwiększenie ekspozycji na S(+) ibuprofen o około 80 do 100%. Należy rozważyć zmniejszenie dawki ibuprofenu w przypadku jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów izoenzymu CYP2C9, szczególnie wtedy, gdy ibuprofen w dużych dawkach podaje się jednocześnie z worykonazolem lub flukonazolem.

Leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy: Kodeina może nasilać hamujące działanie na ośrodkowy układ nerwowy innych leków opioidowych, leków przeciwhistaminowych,

przeciwlękowych, uspokajających, nasennych, przeciwpsychotycznych i neuroleptycznych, w tym alkoholu.

Leki antycholinergiczne: Leki antycholinergiczne lub inne leki o działaniu antycholinergicznym stosowane jednocześnie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi, w tym kodeiną, mogą powodować zwiększenie ryzyka zatrzymania moczu oraz (lub) ciężkiego zaparcia, które może prowadzić do porażennej niedrożności jelit.

Alkohol: Może nasilać depresyjne działanie kodeiny.

Inhibitory COX-2 i inne leki z grupy NLPZ: Należy unikać jednoczesnego stosowania z innymi lekami z grupy NLPZ, w tym selektywnymi inhibitorami cykloosygenazy-2, ze względu na możliwość działania addytywnego.

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).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie zaleca się stosowania ibuprofenu w okresie ciąży, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa tego leku (patrz punkt 4.3).

Ciąża

Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na przebieg ciąży oraz (lub) rozwój zarodka i 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 rozmaitych wad wrodzonych, w tym układu sercowo-naczyniowego, u zwierząt, którym podawano inhibitor syntezy prostaglandyn w okresie rozwoju narządów.

Produktu Brufen Plus nie należy stosować w pierwszym i drugim trymestrze ciąży o ile nie jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli Brufen Plus stosowany jest przez kobiety planujące zajście w ciążę lub podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży, produkt należy podawać w możliwie najmniejszej dawce przez możliwie najkrótszy okres.

Stosowanie inhibitora syntezy prostaglandyn podczas trzeciego trymestru ciąży może narazić:

a) płód na:

- toksyczne działanie na serce i płuca (z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnieniem płucnym)
- zaburzenia czynności nerek, które prowadzą do niewydolności nerek z małowodziem.

b) matkę i noworodka, w późnym okresie ciąży, na:

- wydłużenie czasu krwawienia, działanie hamujące agregację płytek krwi, nawet gdy produkt stosowany jest w bardzo małych dawkach

- zahamowanie skurczów macicy powodujące opóźnienie lub wydłużenie porodu.

Kodeina może wydłużać czas porodu. Kodeina w dużych dawkach podawana wkrótce przed porodem może spowodować depresję oddechową u noworodka. Nie zaleca się stosowania podczas porodu, jeśli jest przedwczesny. Przeciwbólowe leki opioidowe przechodzą przez barierę łożyska. Kodeina może wywołać u noworodka zespół odstawienności, jeśli zawierające kodeinę leki podawano w dniach poprzedzających poród. Zaleca się zatem dokładne monitorowanie noworodka, którego matka przyjmowała leki opioidowe podczas porodu (kategoria C FDA) (w razie wystąpienia ciężkiej depresji oddechowej konieczne może być podanie naloksonu).

W związku z tym stosowanie produktu Brufen Plus jest przeciwwskazane w ostatnim trymestrze ciąży.

Karmienie piersią

Zarówno ibuprofen, jak i kodeina przenikają do mleka matki. Kodeina nie powinna być stosowana w czasie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

W dawkach terapeutycznych kodeina i jej aktywne metabolity mogą być obecne w mleku kobiecym w bardzo małych dawkach, co nie powinno niekorzystnie wpływać na karmione piersią niemowlę. Jednakże jeśli matkę cechował bardzo szybki metabolizm przy udziale izoenzymu CYP2D6, wyższe stężenia morfiny mogą być obecne w mleku i, w bardzo rzadkich przypadkach, mogą powodować u niemowlęcia objawy zatrucia opioidami, które może powodować zgon.

Płodność

Stosowanie ibuprofenu może powodować zaburzenia płodności u kobiet i nie jest zalecane u kobiet planujących zajście w ciążę. Należy rozważyć zakończenie stosowania ibuprofenu, jeśli kobieta ma trudności z zajściem w ciążę lub jest poddawana badaniom w związku z niepłodnością.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po przyjęciu leków z grupy NLPZ wystąpić mogą takie działania niepożądane, jak zawroty głowy, senność, uczucie zmęczenia i zaburzenia widzenia. Kodeina może wywołać nadmierne uspokojenie ze zmianą czasu reakcji. W przypadku wystąpienia tych objawów pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zaburzenia żołądka i jelit

Najczęściej obserwowane działania niepożądane to zaburzenia żołądka i jelit. Wystąpić mogą wrzody trawienne, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego, niekiedy prowadzące do zgonu, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Po podaniu informowano o nudnościach, wymiotach, bieguncie, wzdęciach z oddawaniem gazów, zaparciach, niestrawności, bólach brzucha, smolistych stolcach, krwawych wymiotach, wrzodziejącym zapaleniu błony śluzowej jamy ustnej oraz nasileniu objawów zapalenia okrężnicy i choroby Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4). Rzadziej informowano o zapaleniu błony śluzowej żołądka.

Zaburzenia układu immunologicznego

Informowano o reakcjach nadwrażliwości po leczeniu NLPZ. Mogą to być (a) nieswoiste reakcje alergiczne i anafilaksja lub (b) reakcje ze strony układu oddechowego takie, jak astma, nasilenie astmy, skurcz oskrzeli lub duszność lub (c) różnorodne zaburzenia skórne, w tym wysypki różnego typu, świąd, pokrzywka, plamica, obrzęk naczynioruchowy oraz, o wiele rzadziej, dermatozy złuszczeniowe i pęcherzowe (w tym zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórki i rumień wielopostaciowy).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Opisano zaostrzenie zapalenia skóry związane z zakażeniem (tj. rozwój martwiczego zapalenia powięzi) podczas stosowania NLPZ. W przypadku wystąpienia lub pogorszenia objawów zapalenia podczas stosowania ibuprofenu zaleca się bezzwłoczny kontakt z lekarzem.

Zdarzenia niepożądane wskazujące na przynajmniej możliwy związek przyczynowy ze stosowaniem ibuprofenu uszeregowano wg. klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania zgodnie z terminologią MedDRA: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$) oraz nieznane (nie można ocenić na podstawie dostępnych danych).

Działanie ibuprofenu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Reakcje niepożądane
Zakażenia i zarażenia	Niezbyt często	Nieżyt nosa
	Rzadko	Jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Leukopenia, trombocytopenia, agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna i niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Bezsenna, niepokoje
	Rzadko	Depresja, stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Bóle głowy, zawroty głowy nieukładowe
	Niezbyt często	Parestezie, senność
	Rzadko	Zapalenie nerwu wzrokowego
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zaburzenia widzenia
	Rzadko	Toksyczna neuropatia wzrokowa
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Zaburzenia słuchu, 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, bóle brzucha, wzdęcia z oddawaniem gazów, zaparcia, smoliste stolce, krwawe wymioty, krwotok z przewodu pokarmowego
	Niezbyt często	Zapalenie błony śluzowej żołądka, wrzód dwunastnicy, wrzód żołądka, owrzodzenie jamy ustnej, perforacja przewodu pokarmowego
	Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki
	Nieznane	Zapalenie okrężnicy i choroba Leśniowskiego-Crohna
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zapalenie wątroby, żółtaczka, zaburzenia czynności 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	Dermatozy pęcherzowe, w tym zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka i rumień wielopostaciowy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy i niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie zmęczenia
	Rzadko	Obrzęki
Zaburzenia serca	Nieznana	Niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Nieznana	Nadciśnienie tętnicze

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 mózgu) (patrz punkt 4.4).

Owrzodzenie, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego mogą niekiedy prowadzić do zgonu, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Ibuprofen może powodować wydłużenie czasu krwawienia w wyniku przemijającego zahamowania agregacji płytek krwi.

W większości przypadków odnotowanego jałowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych stwierdzono podstawową chorobę autoimmunologiczną (szczególnie toczeń rumieniowaty układowy i zbliżone choroby tkanki łącznej).

W związku z leczeniem NLPZ informowano o obrzękach, nadciśnieniu tętniczym i niewydolności serca oraz zaostrzeniu przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna.

Działanie leków opioidowych

Kodeina może wywierać działanie charakterystyczne dla leków opioidowych. Wystąpienie i nasilenie tych objawów zależy od podanej dawki, czasu trwania leczenia oraz indywidualnej wrażliwości. Do działań tych zalicza się:

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Skurcz oskrzeli, depresja oddychania

Zaburzenia psychiczne

Splątanie

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, nadmierne uspokojenie i senność o różnym nasileniu i czasie trwania, astenia

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zaparcia, nudności i wymioty

Zaburzenia układu immunologicznego

Wysypka, pokrzywka, reakcje alergiczne

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Zatrzymanie moczu

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Może się rozwinąć tolerancja i uzależnienie, szczególnie w związku z długotrwałym przyjmowaniem dużych ilości kodeiny. Ryzyko uzależnienia od kodeiny jest niewielkie w porównaniu do morfiny, ale tym niemniej należy brać pod uwagę taką możliwość.

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

Ibuprofen

Toksyczność

W przypadku przyjęcia dawek poniżej 100 mg/kg masy ciała, na ogół nie obserwowano objawów przedmiotowych i podmiotowych zatrucia u dzieci i dorosłych. W niektórych przypadkach może być jednak konieczne leczenie podtrzymujące. U dzieci objawy przedmiotowe i podmiotowe zatrucia obserwowano po przyjęciu dawki 400 mg/kg masy ciała lub większej.

Objawy

U większości pacjentów, którzy przyjęli dużą ilość ibuprofenu objawy występują w ciągu 4 do 6 godzin.

Do najczęściej obserwowanych objawów przedawkowania ibuprofenu zalicza się nudności, wymioty, bóle brzucha, letarg i senność. Do działań na ośrodkowy układ nerwowy zalicza się bóle głowy, szumy uszne, zawroty głowy, drgawki i utratę świadomości. W rzadkich przypadkach obserwowano oczopląs, kwasicę metaboliczną, hypotermię, działanie na nerki, krwawienie z przewodu pokarmowego, śpiączkę, bezdech, depresyjne działanie na ośrodkowy układ nerwowy i układ oddechowy. Informowano o działaniu toksycznym na układ krążenia, w tym niedociśnieniu tętniczym, bradykardii i tachykardii. W przypadkach znacznego przedawkowania wystąpić może niewydolność nerek i uszkodzenie wątroby.

Kodeina

Do objawów obserwowanych w związku z ostrym przedawkowaniem kodeiny zalicza się euforię, niepokój, senność o różnym nasileniu i czasie trwania, bóle głowy, drgawki, zmiany ciśnienia tętniczego, zaburzenia rytmu serca, tachykardię, wysypkę, zwężenie źrenic, suchość w jamie ustnej, zaburzenia żołądka i jelit, nudności, wymioty, świąd, ataksję i obrzęk skóry. Informowano również o niewydolności oddechowej i zgonach.

Leczenie

W leczeniu przedawkowania produktu Brufen Plus, tabletki stosuje się ogólne zasady postępowania w zatruciu lekami z podaniem węgla aktywnego. Zaleca się płukanie żołądka i leczenie podtrzymujące, gdy ilość przyjętego ibuprofenu w ciągu ostatniej godziny przekroczyła 400 mg/kg masy ciała. W razie potrzeby należy wyrównać zaburzenia równowagi elektrolitowej w surowicy. Nie ma swoistego antidotum na przedawkowanie ibuprofenu. W przedawkowaniu kodeiny, można podać pozajelitowo nalokson w związku z zabiegiem resuscytacji, jeśli wystąpiło ciężkie działanie depresyjne na układ oddechowy i (lub) układ krążenia. W celu uzyskania najbardziej aktualnych informacji należy się skontaktować z miejscowym ośrodkiem leczenia ostrych zatruc.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczne, kod ATC: kodeina w połączeniach z innymi lekami (z wyjątkiem psycholeptyków), N02AA59

Ibuprofen jest pochodną kwasu propionowego o działaniu przeciwbólowym, przeciwgorączkowym i przeciwzapalnym. Sądzi się, że działa obwodowo hamując syntezę prostaglandyn i wpływając na chemiczne neuroprzekazniki bólu.

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).

Kodeina jest słabym lekiem przeciwbólowym o działaniu ośrodkowym. Kodeina działa poprzez receptory opioidowe, chociaż wykazuje niskie powinowactwo do tych receptorów, a jej działanie przeciwbólowe spowodowane jest przekształceniem w morfinę. Kodeina uwalnia histaminę o wiele silniej niż morfina.

Kodeina, szczególnie w połączeniu z innymi lekami przeciwbólowymi, takimi jak paracetamol, wykazała skuteczność w ostrym bólu nocyceptywnym.

Różny mechanizm działania ibuprofenu i kodeiny pozwala na zwiększenie działania przeciwbólowego w czasie równoczesnego zastosowania.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ibuprofen jest związkiem racemicznym i aktywnym enancjomerem jest S(+) ibuprofen.

Wchłanianie

Ibuprofen szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, a biodostępność wynosi 80-90%. Osiąga maksymalne stężenie w surowicy 2 godziny (mediana wartości) po przyjęciu produktu Brufen Plus po posiłku o dużej zawartości tłuszczu.

Kodeina i jej sole wchłaniają się z przewodu pokarmowego i informowano również o wchłanianiu z odbytnicy. Po podaniu doustnym produktu Brufen Plus po posiłku o dużej zawartości tłuszczu maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane w ciągu około 1,75 godz. (mediana wartości).

Porównawcze kliniczne badania interakcji i biodostępności produktu Brufen Plus wykazują, że biodostępność produktu złożonego zawierającego ibuprofen i kodeinę jest taka sama jak przyjmowanych osobno substancji czynnych wchodzących w jego skład. Badania te wykazują, że właściwości farmakokinetyczne i biodostępność połączenia tych dwóch substancji nie zmieniają właściwości farmakokinetycznych i biodostępności każdej z substancji czynnych.

Dystrybucja

Ibuprofen w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (99%). Ibuprofen ma niewielką objętość dystrybucji, która wynosi około 0,12-0,2 l/kg mc. u dorosłych.

Kodeina wiąże się z białkami osocza w niewielkim stopniu (7 do 25%). Objętość dystrybucji wynosi średnio 2,6 l/kg mc., co wskazuje na znaczny stopień przenikania do tkanek. Kodeina przechodzi przez barierę krew-mózg. Stężenia w osoczu nie korelują ze stężeniami w mózgu lub działaniem przeciwbólowym.

Biotransformacja

Ibuprofen jest szybko metabolizowany w wątrobie przy udziale cytochromu CYP450, preferencyjnie izoenzymu CYP2C9, do dwóch głównych nieczynnych metabolitów, 2-hidroksyibuprofenu i 3-karboksyibuprofenu. Po przyjęciu doustnym ibuprofenu, nieco mniej niż 90% doustnej dawki ibuprofenu jest wydalane z moczem jako metabolity powstałe w wyniku przemian oksydacyjnych i ich postaci sprzężone z kwasem glukuronowym. Bardzo niewielka ilość ibuprofenu wydalana jest z moczem w postaci niezmienionej.

Kodeina jest metabolizowana w wątrobie i najważniejszym szlakiem jest N-glukuronidacja. O-demetylacja do morfiny zachodzi za pośrednictwem izoenzymu CYP2D6, a N-demetylacja do norkodeiny – za pośrednictwem izoenzymu CYP3A4. Do innych metabolitów zalicza się normorfinę i hydrokodon.

Eliminacja

Wydalanie ibuprofenu przez nerki jest szybkie i całkowite. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 2 godzin. Wydalenie ibuprofenu jest praktycznie całkowicie zakończone po 24 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki.

Kodeina i jej metabolity są wydalone niemal wyłącznie przez nerki, głównie w postaci sprzężonej z kwasem glukuronowym. Informowano, że okres półtrwania w osoczu wynosi 3 do 4 godzin po podaniu doustnym lub domięśniowym.

Specjalne populacje

Osoby w podeszłym wieku

Jeśli nie występują zaburzenia czynności nerek, różnice w profilu farmakokinetycznym i wydalaniu z moczem między pacjentami młodymi a starszymi są niewielkie i pozbawione znaczenia klinicznego.

Nie wydaje się, aby skuteczność kliniczna kodeiny ulegała zmianie z wiekiem. Osoby w podeszłym wieku są jednak bardziej podatne na wystąpienie pewnych działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Inne specjalne populacje

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z niewielkim zaburzeniem czynności nerek obserwowano zwiększenie stężeń niezwiązanego (S)-ibuprofenu, większe wartości AUC dla (S)-ibuprofenu oraz zwiększenie stosunku wartości AUC enancjomerów (S/R) w porównaniu do zdrowych osób z grup kontrolnych.

U dializowanych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, średnia wolna frakcja ibuprofenu wynosiła około 3% w porównaniu do około 1% u zdrowych ochotników. Ciężkie zaburzenia

czynności nerek mogą doprowadzić do kumulacji metabolitów ibuprofenu. Znaczenie tego działania nie jest znane. Metabolity można usuwać drogą hemodializy (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Okres półtrwania kodeiny zwiększył się do około 13 godzin u dializowanych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w porównaniu do około 4 godzin u zdrowych ochotników, bez wpływu na właściwości farmakodynamiczne. Ciężkie zaburzenia czynności nerek mogą doprowadzić do kumulacji kodeiny i jej metabolitów. Metabolity będące glukuronianami można usunąć drogą hemodializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Alkoholowa choroba wątroby z niewielkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby nie spowodowała znacznych zmian w parametrach farmakokinetycznych.

U pacjentów z marskością wątroby i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (6-10 punktów w skali Childa-Pugha) leczonych racemicznym ibuprofenem obserwowano średnio dwukrotne wydłużenie okresu półtrwania oraz istotnie niższy stosunek wartości AUC enancjomerów (S/R) w porównaniu do zdrowych ochotników, co sugeruje zaburzenie metabolicznego przekształcania (R) ibuprofenu do czynnego enancjomeru (S) ibuprofenu (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Brak dostępnych badań dotyczących stosowania kodeiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i dlatego właściwości farmakokinetyczne w tej populacji nie są znane. U pacjentów z marskością wątroby czynność enzymów oksydacyjnych może być zmniejszona i dlatego można przypuszczać, że kodeina nie będzie bardzo skuteczna u tych pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych obserwowano tylko wpływ narażenia w zakresie dawek maksymalnych dla ludzi, wskazujący niewielkie odniesienie do zastosowania klinicznego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Brufen Plus zawiera następujące substancje pomocnicze:

- Rdzeń: karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), celuloza mikrokrystaliczna krzemowana (celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna bezwodna), leucyna, talk.
- Otoczka: kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), dyspersja 30%, talk, tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 6000, symetykon emulsja i kroskarmeloza sodowa.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Brufen Plus jest pakowany w blistry z folii Aluminium/PVC/PVDC w tekturowym pudełku. Każde pudełko zawiera 30 tabletek powlekanych.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BGP Products Poland Sp. z o.o.
ul. Postępu 21B
02-676 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21803

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.04.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2016