

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lizymax, 684 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 684 mg ibuprofenu z lizyną (*Ibuprofenum lysinum*), co odpowiada 400 mg ibuprofenu (*Ibuprofenum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Podłużna, obustronnie wypukła tabletki powlekana o gładkiej, jednolitej powierzchni barwy białej, z obustronną linią podziału.

Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Faza ostrego bólu głowy w przebiegu migreny z aurą lub bez aury.

Napięciowy ból głowy.

Stany bólowe (np. ból pleców, ból zębów, bóle mięśni, bóle stawów, bolesne miesiączkowanie, nerwobóle).

Bóle w przebiegu przeziębienia i grypy.

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

*Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat*

Dawka początkowa: 200 mg lub 400 mg ibuprofenu (0,5 lub 1 tabletki powlekane).

Następnie, w razie potrzeby 200 mg lub 400 mg ibuprofenu (0,5 lub 1 tabletki powlekane) co 4 - 6 godzin.

Maksymalna dawka dobową wynosi 1200 mg ibuprofenu (3 tabletki powlekane).

Jeśli po upływie 3 dni (w przypadku gorączki) oraz 5 dni (w pozostałych przypadkach) nie nastąpiła poprawa lub pacjent czuje się gorzej, należy skonsultować się z lekarzem.

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

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów (patrz punkt 4.4).

### *Osoby w wieku podeszłym*

Nie ma konieczności zmiany dawkowania produktu leczniczego. Ze względu na profil potencjalnych działań niepożądanych, zaleca się aby osoby w wieku podeszłym były szczególnie uważnie obserwowane.

### *Osoby z niewydolnością nerek lub wątroby*

Podczas długotrwałego podawania ibuprofenu wskazana jest regularna kontrola parametrów wątroby, czynności nerek, a także morfologii krwi. U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek lub wątroby dawka powinna być jak najmniejsza i stosowana przez możliwie najkrótszy czas potrzebny do kontrolowania objawów (pacjenci z ciężką niewydolnością nerek lub wątroby, patrz punkt 4.3).

### *Dzieci*

Produkt leczniczy Lizymax nie jest przeznaczony dla dzieci poniżej 12 lat.

### Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki powlekane należy połykać, popijając odpowiednią ilością płynu.

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na ibuprofen lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 oraz na inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).
- Nie stosować u osób, u których w trakcie leczenia kwasem acetylosalicylowym lub innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) występowały w wywiadzie jakiegokolwiek objawy alergii w postaci zapalenia błony śluzowej nosa, pokrzywki, skurczu oskrzeli lub astmy.
- Choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy czynna lub nawracająca w wywiadzie, perforacja lub krwawienie, również występujące po zastosowaniu NLPZ (patrz punkt 4.4).
- Ciężka niewydolność wątroby lub ciężka niewydolność nerek (patrz punkt 4.4).
- Ciężka niewydolność serca (klasa IV wg NYHA).
- III trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).
- Naczyniowo-mózgowe lub inne czynne krwawienie.
- Zaburzenia krzepnięcia (ibuprofen może wydłużać czas krwawienia), skaza krwotoczna.
- Zaburzenia wytwarzania krwi o nieustalonym pochodzeniu, takie jak małopłytkowość.

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

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Lizymax u pacjentów, u których występują:

- porfiria ostra nawracająca;
- toczeń rumieniowaty układowy oraz mieszana choroba tkanki łącznej – może wystąpić zwiększone ryzyko rozwoju jałowego zapalenia opon mózgowych (patrz punkt 4.8.);
- choroby przewodu pokarmowego oraz przewlekłe zapalne choroby jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna) – może wystąpić zaostrzenie choroby (patrz punkt 4.8.);
- nadciśnienie tętnicze i (lub) zaburzenie czynności serca w wywiadzie – opisywano zatrzymanie płynów i obrzęki związane z przyjmowaniem NLPZ (patrz punkt 4.3 i punkt 4.8);
- zaburzenia czynności nerek – istnieje ryzyko dalszego pogorszenia czynności nerek (patrz punkt 4.3 i punkt 4.8);
- zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.3 i punkt 4.8);
- zaburzenia krzepnięcia krwi (ibuprofen może przedłużyć czas krwawienia);
- bezpośrednio po dużym zabiegu chirurgicznym.

U pacjentów z astmą oskrzelową lub z chorobami alergicznymi w wywiadzie może wystąpić skurcz oskrzeli.

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

#### Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w związku ze stosowaniem leków z grupy NLPZ, szczególnie krwawień i perforacji przewodu pokarmowego, które mogą prowadzić do zgonu.

#### Wpływ na przewód pokarmowy

Istnieje ryzyko wystąpienia krwotoku z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji, które mogą mieć skutek śmiertelny i które niekoniecznie muszą być poprzedzone objawami ostrzegawczymi lub mogą wystąpić u pacjentów, u których takie objawy ostrzegawcze występowały. W przypadku wystąpienia krwawienia lub owrzodzenia przewodu pokarmowego należy przerwać stosowanie ibuprofenu. Należy poinformować pacjentów z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie, szczególnie pacjentów w podeszłym wieku, o konieczności zgłaszania lekarzowi wszelkich nietypowych objawów dotyczących przewodu pokarmowego (szczególnie krwawienia), zwłaszcza w początkowym okresie leczenia. Tacy pacjenci powinni stosować jak najmniejszą dawkę produktu leczniczego. U tych pacjentów oraz u pacjentów wymagających skojarzonego stosowania małych dawek kwasu acetylosalicylowego lub innych leków zwiększających ryzyko wystąpienia reakcji układu pokarmowego należy rozważyć leczenie skojarzone z lekami osłonowymi (np. mizoprostolem lub inhibitorami pompy protonowej) (patrz poniżej i punkt 4.5).

Jeżeli wystąpi krwawienie z przewodu pokarmowego lub owrzodzenie u pacjentów otrzymujących produkt, leczenie należy przerwać.

Należy zachować ostrożność stosując ibuprofen u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki, które mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia zaburzeń żołądka i jelit lub krwawienia, takie jak kortykosteroidy lub leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna czy acenokumarol lub leki antyagregacyjne, takie jak kwas acetylosalicylowy.

Należy unikać stosowania produktu leczniczego Lizymax z innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, w tym także inhibitorami COX-2 (patrz punkt 4.5).

Należy zachować szczególną ostrożność przed zastosowaniem produktu leczniczego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) niewydolnością serca z zatrzymaniem płynów, nadciśnieniem i obrzękiem, które są związane ze stosowaniem NLPZ w wywiadzie. W takich przypadkach pacjent powinien poradzić się lekarza lub farmaceuty.

#### Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe

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 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).

#### Wpływ na nerki

Jednoczesne, długotrwałe stosowanie leków przeciwbólowych może prowadzić do uszkodzenia nerek z ryzykiem niewydolności nerek (nefropatia postanalgetyczna). To ryzyko może zostać zwiększone pod wpływem wysiłku fizycznego związanego z utratą soli i odwodnieniem, dlatego należy go unikać.

#### Dzieci i młodzież

Istnieje ryzyko wystąpienia zaburzenia czynności nerek u odwodnionych dzieci i młodzieży.

#### Ciężkie reakcje skórne

Ciężkie reakcje skórne, niektóre z nich śmiertelne, włączając złuszczące zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, były bardzo rzadko raportowane w związku ze stosowaniem leków z grupy NLPZ. Największe ryzyko wystąpienia tych ciężkich reakcji istnieje na początku terapii, w większości przypadków w pierwszym miesiącu stosowania. Zgłaszano przypadki ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP) związane ze stosowaniem produktów zawierających ibuprofen. Należy zaprzestać stosowania produktu po wystąpieniu pierwszych objawów wysypki skórnej, uszkodzenia błony śluzowej lub innych objawów nadwrażliwości.

W wyjątkowych przypadkach ospa wietrzna może być źródłem ciężkich powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich. W chwili obecnej nie można wykluczyć wpływu leków z grupy NLPZ na pogorszenie się tych zakażeń. Tak więc zaleca się, aby unikać stosowania ibuprofenu w przypadku ospy wietrznej.

Ciężkie, ostre reakcje nadwrażliwości (np. wstrząs anafilaktyczny) są obserwowane bardzo rzadko. Po wystąpieniu pierwszych objawów reakcji nadwrażliwości po przyjęciu produktu Lizymax leczenie musi być przerwane. Personel medyczny powinien wdrożyć niezbędne postępowanie dostosowane do objawów.

#### Maskowanie objawów zakażenia podstawowego

Lizymax 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 lek Lizymax 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.

Ibuprofen może czasowo hamować czynność płytek krwi (agregacja trombocytów). W związku z tym należy uważnie monitorować stan pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia.

Podczas długotrwałego podawania ibuprofenu wskazana jest regularna kontrola parametrów wątroby, czynności nerek, a także morfologii krwi.

Podczas długotrwałego stosowania leków przeciwbólowych może wystąpić ból głowy, którego nie należy leczyć podaniem zwiększonych dawek produktu.

Leki z grupy NPLZ mogą maskować objawy zakażenia i gorączki.

Ponadto NLPZ mogą powodować zaburzenia widzenia. W takim przypadku należy odstawić produkt leczniczy i przeprowadzić badanie okulistyczne.

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

Należy rozważyć monitorowanie parametrów klinicznych i biologicznych u pacjentów przyjmujących ibuprofen w skojarzeniu z produktami leczniczymi wymienionymi poniżej.

Nie zaleca się skojarzonego stosowania z następującymi produktami leczniczymi:

- 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).

Inne NLPZ, w tym selektywne inhibitory cyklooksigenazy-2:

Należy unikać równoczesnego stosowania dwóch lub więcej NLPZ, ze względu na możliwe zwiększenie ryzyka występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Środki ostrożności wymagane podczas skojarzonego stosowania z następującymi produktami leczniczymi:

- Leki moczopędne, inhibitory ACE, leki blokujące receptory beta i antagoniści receptora angiotensyny II:

Leki z grupy NLPZ mogą osłabiać działanie leków moczopędnych i innych leków przeciwnadciśnieniowych. U niektórych pacjentów z osłabioną czynnością nerek (np. pacjentów odwodnionych lub pacjentów w podeszłym wieku z osłabioną czynnością nerek) skojarzone stosowanie inhibitora ACE, leku bata-adrenolitycznego lub antagonistów receptora angiotensyny II i leków hamujących cyklooksigenazę, może spowodować dalsze pogorszenie czynności nerek, w tym możliwą ostrą niewydolność nerek, która zazwyczaj jest odwracalna. Dlatego to skojarzenie należy stosować z ostrożnością, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni i należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, a następnie okresowo.

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Lizymax i leków moczopędnych oszczędzających potas może prowadzić do hiperkaliemii.

- Glikozydy naparstnicy, fenytoina, lit:

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Lizymax z glikozydami naparstnicy, fenytoiną lub preparatami litu może zwiększać stężenie tych produktów leczniczych w surowicy. Kontrola stężenia litu w surowicy, stężenia glikozydów naparstnicy w surowicy i fenytoiny w surowicy nie jest z reguły konieczna w przypadku stosowania produktu zgodnie z zaleceniami (maksymalnie przez 3 do 4 dni).

- Metotreksat:

Istnieje dowód na możliwe zwiększenie stężenia metotreksatu w osoczu. Leki z grupy NLPZ hamują wydzielanie kanalikowe metotreksatu, co może prowadzić do zmniejszenia klirensu metotreksatu. W leczeniu dużymi dawkami metotreksatu należy unikać stosowania ibuprofenu. Należy uwzględnić ryzyko wystąpienia interakcji między lekami z grupy NLPZ a metotreksatem w trakcie leczenia małą dawką metotreksatu, szczególnie u pacjentów z niewydolnością nerek. W trakcie leczenia skojarzonego metotreksatem i lekami z grupy NLPZ należy monitorować czynność nerek. Zaleca się zachowanie ostrożności, jeśli leki z grupy NLPZ i metotreksat są podawane w ciągu 24 godzin, ponieważ może nastąpić zwiększenie stężenia metotreksatu w osoczu, co może skutkować zwiększeniem działania toksycznego.

- Takrolimus: Jeśli oba produkty lecznicze podawane są w skojarzeniu, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działania toksycznego na nerki.

- Cyklosporyna: Istnieją ograniczone dane dotyczące możliwych interakcji prowadzących do zwiększonego ryzyka wystąpienia działania toksycznego na nerki.
- Kortykosteroidy: Zwiększone ryzyko owrzodzenia lub krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
- Leki przeciwzkrzepowe: Leki z grupy NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwzkrzepowych, takich jak warfaryna (patrz punkt 4.4).
- Leki przeciwplatek i selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI): Zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
- Sulfonylomocznik: Badania kliniczne wykazały interakcje pomiędzy lekami z grupy NLPZ i lekami przeciwcukrzycowymi (pochodne sulfonylomocznika). Mimo że interakcje pomiędzy ibuprofenem i pochodnymi sulfonylomocznika nie zostały opisane do tej pory, zaleca się kontrolę stężenia glukozy we krwi jako środek ostrożności w trakcie stosowania skojarzonego.
- Zydowudyna: Istnieją dane dotyczące zwiększonego ryzyka wylewów krwi do stawu i krwiaków u chorych z HIV (+) z hemofilią leczonych w skojarzeniu zydowudyną i ibuprofenem.
- Probenecyd i sulfinpirazon: Produkty lecznicze, które zawierają probenecyd lub sulfinpirazon mogą opóźnić wydalanie ibuprofenu.
- Baclofen: Działanie toksyczne baclofenu może wystąpić po rozpoczęciu stosowania ibuprofenu.
- Rytonawir: Rytonawir może zwiększać stężenie leków z grupy NLPZ w osoczu.
- Aminoglikozydy: Leki z grupy NLPZ mogą zmniejszyć wydalanie aminoglikozydów.
- Antybiotyki z grupy chinolonów: Dane uzyskane z badań na zwierzętach wskazują, że leki z grupy NLPZ mogą zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek związanych z antybiotykami z grupy chinolonów. U pacjentów przyjmujący leki z grupy NLPZ oraz antybiotyki z grupy chinolonów istnieje zwiększone ryzyko drgawek.
- Inhibitory CYP2C9: Jednoczesne stosowanie ibuprofenu z inhibitorami CYP2C9 może zwiększyć narażenie na ibuprofen (substrat CYP2C9). W badaniu z worykonazolem i flukonazolem (inhibitory enzymu CYP2C9) wykazano zwiększony o około 80 do 100% wpływ S(+)-ibuprofenu. Należy rozważyć zmniejszenie dawki ibuprofenu, gdy podawane są silne inhibitory CYP2C9 w skojarzeniu, szczególnie gdy podawana jest duża dawka ibuprofenu z worykonazolem lub flukonazolem.
- Kaptopryl: Badania doświadczalne wskazują, że ibuprofen hamuje działanie kaptoprylu na wydalanie sodu.
- Cholestyramina: Podczas skojarzonego stosowania ibuprofenu i cholestyraminy wchłanianie ibuprofenu jest opóźnione i zmniejszone (25%). Produkty lecznicze należy podawać w kilkugodzinnych przerwach.

Podczas stosowania ibuprofenu w dużych dawkach i jednoczesnym spożywaniu alkoholu mogą wystąpić objawy ze strony OUN takie jak zmęczenie i bóle głowy, co może prowadzić do upośledzenia zdolności reakcji.

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

##### Ciąża

Hamowanie syntezy prostaglandyn może wpływać niekorzystnie na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Dane z badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko poronienia, wystąpienia wad rozwojowych serca i przewodu pokarmowego u płodu podczas stosowania terapii inhibitorami syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży. Ryzyko bezwzględne wystąpienia wad układu sercowo-naczyniowego zwiększyło się z mniej niż 1% do około 1,5%. Wydaje się, że ryzyko to zwiększa się wraz z dawką i czasem trwania leczenia. U zwierząt podawanie inhibitorów syntezy prostaglandyn powoduje utratę ciąży w trakcie fazy przedimplantacyjnej oraz poimplantacyjnej zarodka, a także śmiertelność zarodka lub płodu. Ponadto podawanie inhibitorów syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy płodu wiązało się ze zwiększoną częstością występowania różnych wad rozwojowych, z wadami układu krążenia włącznie. Ibuprofenu nie należy podawać podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli ibuprofen ma być podany kobiecie planującej ciążę lub kobiecie

będącej w pierwszym lub drugim trymestrze ciąży, należy zastosować najmniejszą możliwą skuteczną dawkę oraz najkrótszy możliwy okres stosowania produktu.

Podczas trzeciego trymestru ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą narażać płód na wystąpienie:

- działania toksycznego na układ krążenia i płuca (wraz z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnieniem płucnym),
- zaburzenia czynności nerek, które mogą prowadzić do niewydolności nerek i małowodzia;

a matkę i płód w końcowym okresie ciąży na wystąpienie:

- wydłużonego czasu krwawienia, działania antyagregacyjnego, które może wystąpić już po zastosowaniu bardzo małych dawek,
- opóźnienia lub wydłużenia akcji porodowej spowodowane hamowaniem skurczów macicy.

W związku z tym produkt leczniczy Lizymax jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży.

#### Karmienie piersią

Ibuprofen i jego metabolity przenikają do mleka kobiet karmiących piersią w niewielkim stężeniu (0,0008% zastosowanej dawki). W przypadku krótkotrwałego przyjmowania ibuprofenu w dawkach stosowanych w leczeniu bólu i gorączki, szkodliwy wpływ na niemowlęta wydaje się mało prawdopodobny. Jeśli jednak zalecane jest dłuższe przyjmowanie ibuprofenu, należy rozważyć wcześniejsze zakończenie karmienia piersią.

#### Płodność

Istnieją dowody na to, że substancje hamujące cyklooksygenazę (enzym biorący udział w syntezie prostaglandyn) mogą powodować zaburzenia płodności u kobiet przez wpływ na owulację. Działanie to jest przemijające i ustępuje po zakończeniu terapii.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Krótkotrwałe stosowanie produktu, zgodnie z zalecanym dawkowaniem nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z konwencją MedDRA: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Lista następujących działań niepożądanych obejmuje wszystkie znane działania niepożądane, które wystąpiły w trakcie leczenia ibuprofenem, również te u pacjentów z chorobami reumatycznymi leczonych długotrwale dużymi dawkami.

#### **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze**

Bardzo rzadko zostało opisane zaostrzenie stanów zapalnych związanych z zakażeniem (np. rozwój martwiczego zapalenia powięzi) skojarzone z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. Jest to prawdopodobnie związane z mechanizmem działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Należy zalecić pacjentowi, aby natychmiast skontaktował się z lekarzem jeśli objawy zakażenia wystąpią lub pogorszą się w trakcie stosowania produktu Lizymax. Należy zbadać, czy istnieją wskazania do leczenia przeciwzakaźnego lub terapii antybiotykami. Objawy aseptycznego zapalenia opon mózgowych ze sztywnością karku, bólem głowy, nudnościami, wymiotami, gorączką lub zaburzeniami świadomości obserwowano bardzo rzadko podczas stosowania ibuprofenu. Osobami

podatnymi wydają się być pacjenci z chorobami autoimmunologicznymi (SLE, choroba mieszana tkanki łącznej).

### **Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

Bardzo rzadko: zaburzenia układu krwiotwórczego (niedokrwistość, leukopenia, trombocytopenia, pancytopenia, agranulocytoza). Pierwsze objawy to: gorączka, ból gardła, powierzchowne owrzodzenia jamy ustnej, objawy grypopodobne, znaczne zmęczenie, krwawienia z nosa i skóry.

### **Zaburzenia układu immunologicznego**

Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości z wysypką skórą i świądem, a także ataki astmy (z możliwością zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi).

Należy pouczyć pacjenta, aby w takim przypadku natychmiast poinformował lekarza i zaprzestał przyjmowania produktu Lizymax.

Bardzo rzadko: ciężkie ogólne reakcje nadwrażliwości. Mogą one występować jako obrzęk twarzy, obrzęk języka, obrzęk krtani z wewnętrznym zwężeniem dróg oddechowych, dolegliwość układu oddechowego, kołatanie serca, spadek ciśnienia krwi do wstrząsu zagrażającego życiu. Jeśli jeden z tych objawów wystąpi, co może się zdarzyć nawet podczas pierwszego użycia produktu, należy natychmiast zgłosić się do lekarza.

### **Zaburzenia psychiczne**

Bardzo rzadko: reakcje psychotyczne, depresja.

### **Zaburzenia układu nerwowego**

Niezbyt często: zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, takie jak bóle głowy, zawroty głowy, beznamiętność, pobudzenie, drażliwość i zmęczenie.

### **Zaburzenia oka**

Niezbyt często: zaburzenia widzenia.

### **Zaburzenia ucha i błędnika**

Rzadko: szumy uszne.

### **Zaburzenia serca**

Bardzo rzadko: kołatanie serca, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, obrzęk, nadciśnienie tętnicze i niewydolność serca.

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).

### **Zaburzenia naczyńniowe**

Bardzo rzadko: nadciśnienie tętnicze.

### **Zaburzenia żołądka i jelit**

Najczęściej obserwowane działania niepożądane występują w obrębie przewodu pokarmowego. Może wystąpić choroba wrzodowa żołądka, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego, czasem ze skutkiem śmiertelnym, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Nudności, wymioty, biegunka, wzdęcia, zaparcia, niestrawność, bóle brzucha, smoliste stolce, krwawe wymioty, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaostrenie zapalenia jelita grubego i choroba Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4) były zgłaszane po podaniu ibuprofenu. Rzadziej obserwowano zapalenie błony śluzowej żołądka.



Często: zaburzenia żołądka i jelit, takie jak zgaga, bóle brzucha, nudności, wymioty, wzdęcia, biegunki, zaparcia i niewielkie krwawienia w przewodzie pokarmowym, które w wyjątkowych przypadkach mogą powodować niedokrwistość.

Niezbýt często: owrzodzenie przewodu pokarmowego z możliwym krwawieniem i perforacją, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, zaostrzenie zapalenia jelita grubego i choroba Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4), zapalenie błony śluzowej żołądka.

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

Pacjent powinien zostać pouczony, że należy przerwać stosowanie produktu i natychmiast skontaktować się z lekarzem, w przypadku wystąpienia silnego bólu w nadbrzuszu, krwawych wymiotów lub smolistych stolców.

### **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

Bardzo rzadko: zaburzenia czynności wątroby, uszkodzenie wątroby, zwłaszcza w terapii długotrwałej, niewydolność wątroby, ostre zapalenie wątroby.

### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Bardzo rzadko:

- mogą wystąpić ciężkie postaci reakcji skórnych, takie jak rumień wielopostaciowy;
- reakcje pęcherzowe, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka;
- wyjątkowo mogą wystąpić ciężkie zakażenia skóry i tkanki miękkiej skóry jako powikłania podczas ospy wietrznej.

Częstość nieznana:

- reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS);
- ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP).

### **Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

Bardzo rzadko:

- może wystąpić zmniejszenie wydalania mocznika, obrzęk szczególnie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Ponadto niewydolność nerek, zespół nerczycowy, śródmiąższowe zapalenie nerek, którym może towarzyszyć ostra niewydolność nerek;
- martwica brodawek, zwłaszcza podczas długotrwałego stosowania;
- zwiększenie stężenia 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

Aleje 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**

### **Objawy przedawkowania**

Objawy przedawkowania mogą obejmować nudności, wymioty, ból brzucha, ból głowy, zawroty głowy, senność, oczopląs, zaburzenia widzenia, szumy uszne i rzadko spadek ciśnienia krwi, niewydolność nerek i utratę przytomności. W ciężkim zatruciu może wystąpić kwasica metaboliczna.

### Leczenie przedawkowania

Nie istnieje specyficzne antidotum. Pacjenci powinni być leczeni objawowo. Należy kontrolować parametry życiowe. Można rozważyć doustne podanie węgla aktywnego w ciągu 1 godziny od zażycia potencjalnie toksycznej dawki. W razie potrzeby płukanie żołądka, wyrównywanie zaburzeń stężeń elektrolitów w surowicy.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, pochodne kwasu propionowego, kod ATC: M 01AE 01

Ibuprofen należy do niesteroidowych leków przeciwzapalnych z grupy fenylopropionowych pochodnych kwasu arylokarboksylowego. Działa przeciwzapalnie, przeciwbólowo i przeciwgorączkowo. Mechanizm działania ibuprofenu, podobnie jak innych NLPZ, polega na hamowaniu syntezy prostaglandyn i – w mniejszym stopniu – tromboksanu i prostacyklin poprzez hamowanie aktywności enzymu cyklooksygenazy. Ibuprofen wykazuje także zdolność odwracalnego hamowania agregacji płytek krwi.

Po podaniu doustnym sól ibuprofenu z lizyną dysocjuje do formy kwasowej ibuprofenu oraz lizyny. Lizyna nie wykazuje działania farmakologicznego, lecz w postaci soli z ibuprofenem zwiększa rozpuszczalność substancji czynnej w wodzie w porównaniu z formą kwasową ibuprofenu. Dzięki temu umożliwia szybsze wchłanianie ibuprofenu. Właściwości farmakodynamiczne soli ibuprofenu z lizyną nie różnią się od właściwości ibuprofenu w formie kwasowej.

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**

Większość parametrów farmakokinetycznych ibuprofenu w formie kwasowej dotyczy także postaci soli ibuprofenu z lizyną.

#### Wchłanianie

Po podaniu doustnym wchłanianie ibuprofenu następuje w żołądku i w jelicie cienkim, a maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest w ciągu 1 do 2 godzin. Po podaniu soli ibuprofenu z lizyną maksymalne stężenie w osoczu obserwuje się już po 35 minutach, ponieważ substancja czynna jest szybko wchłaniana z przewodu pokarmowego.

#### Dystrybucja

Ibuprofen wiąże się w 99% z białkami osocza.

#### Metabolizm

W wątrobie następuje metabolizm ibuprofenu (hydroksylacja, karboksylacja, sprzęganie) do nieaktywnych metabolitów.

### Eliminacja

Ibuprofen wydalany jest głównie przez nerki, a poza tym z żółcią. W 90% wydalany jest w postaci nieaktywnych metabolitów – glukuronidów i w 10% w postaci niezmienionej. Okres półtrwania w fazie eliminacji u osób zdrowych, jak również u osób z chorobami wątroby i nerek wynosi 1,8 do 3,5 godziny.

### **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 potencjalne 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 (królik, szczur, mysz). Badania eksperymentalne wykazały, że ibuprofen przenika przez łożysko, a po dawkach toksycznych dla matki obserwowano zwiększoną częstość występowania wad rozwojowych płodu (np. wady przegrody międzykomorowej serca). Podczas badań na zwierzętach obserwowano, że stosowanie NLPZ o działaniu hamującym syntezę prostaglandyn może zwiększać częstość trudnych porodów oraz opóźnienia porodu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

*Rdzeń tabletki:*

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon K30

Magnezu stearynian

*Otoczka - Opadry II 85F18422 White:*

Alkohol poliwinylowy

Talk

Makrogol

Tytanu dwutlenek (E 171)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie są znane.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed światłem.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku. Opakowanie jednostkowe zawiera 10, 15, 20, 30 lub 50 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

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

„PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI FARMACEUTYCZNEJ HASCO-LEK” S.A.

51-131 Wrocław, ul. Żmigrodzka 242 E

tel. (71) 352 95 22

fax. (71) 352 76 36

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

Pozwolenie nr 23557

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.11.2016 r.

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

16.10.2020 r.