

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MIG, 400 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 400 mg ibuprofenu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Białe lub prawie białe, podłużne tabletki powlekane z linią podziału po obu stronach, na jednej stronie oznaczone literami "E" po obu stronach linii podziału.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. WŁAŚCIWOŚCI KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe:

- Bólu o nasileniu łagodnym do umiarkowanego
- Gorączki

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Zalecane dawkowanie przedstawiono w tabeli poniżej. U dzieci i młodzieży wielkość dawki produktu leczniczego MIG zależy od masy ciała lub wieku i zazwyczaj jest ustalana zgodnie z ogólnymi zaleceniami, według których dawka jednorazowa powinna wynosić od 7 do 10 mg/kg mc., a maksymalna dawka dobową 30 mg/kg mc.

Przerwa pomiędzy kolejnymi dawkami powinna być zależna od objawów oraz stosowanej maksymalnej dawki dobowej. Nie powinna jednak być mniejsza niż 6 godzin.

Produkt leczniczy do krótkotrwałego stosowania.

Należy skontaktować się z lekarzem jeśli występujące objawy utrzymują się dłużej niż

- 3 dni u dzieci i młodzieży lub
- 3 dni leczenia gorączki lub
- 4 dni leczenia bólu u osób dorosłych.

Masa ciała (wiek)	Jednorazowa dawka	Maksymalna dawka dobową (24 godziny)
-------------------	-------------------	--------------------------------------

<b>20 kg - 29 kg</b> (Dzieci w wieku: 6 - 9 lat)	½ tabletki powlekanej (co odpowiada 200 mg ibuprofenu)	1½ tabletki powlekanej (co odpowiada 600 mg ibuprofenu)
<b>30 kg - 39 kg</b> (Dzieci w wieku: 10 - 11 lat)	½ tabletki powlekanej (co odpowiada 200 mg ibuprofenu)	2 tabletki powlekane (co odpowiada 800 mg ibuprofenu)
<b>≥ 40 kg</b> (Młodzież od 12 lat i dorośli)	½ - 1 tabletki powlekanej (co odpowiada 200 mg - 400 mg ibuprofenu)	3 tabletki powlekane (co odpowiada 1200 mg ibuprofenu)

Działania niepożądane można zminimalizować poprzez stosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez najkrótszy okres konieczny do opanowania objawów (patrz punkt 4.4).

### Szczególne grupy pacjentów

#### Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest wymagana zmiana dawkowania. Ze względu na możliwy profil działań niepożądanych (patrz punkt 4.4), pacjenci w podeszłym wieku powinni być szczególnie wnikliwie monitorowani przez cały okres leczenia.

#### Niewydolność nerek

U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zmniejszenie dawki nie jest wymagane (pacjenci z ciężką niewydolnością nerek, patrz punkt 4.3).

#### Niewydolność wątroby (patrz punkt 5.2)

U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zmniejszenie dawki nie jest wymagane (pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby, patrz punkt 4.3).

#### Dzieci i młodzież

Szczegóły dotyczące stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży podane są w punkcie 4.3. Jeśli u dzieci i młodzieży będzie istniała konieczność podawania tego produktu dłużej niż przez 3 dni lub jeśli nasilą się występujące objawy, wówczas należy skonsultować się z lekarzem.

### Sposób podawania

Produkt leczniczy MIG należy połykać w całości, popijając dużą ilością płynu, w trakcie lub po posiłku.

Pacjentom z wrażliwym przewodem pokarmowym zaleca się przyjmowanie tabletek podczas posiłku.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną ibuprofen lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Skurcz oskrzeli, astma, zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka lub obrzęk naczynioruchowy w związku z przyjmowaniem kwasu acetylosalicylowego lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w wywiadzie
- Zaburzenia krwiotworzenia o niewyjaśnionej etiologii
- Czynna lub w wywiadzie nawracająca choroba wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy lub krwotoki z przewodu pokarmowego (dwa lub więcej oddzielne epizody potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia)
- Krwawienia z przewodu pokarmowego lub perforacja w następstwie przyjmowania NLPZ w wywiadzie
- Krwawienia z naczyń mózgowych lub inne czynne krwawienia
- Ciężka niewydolność wątroby lub ciężka niewydolność nerek
- Ciężka niewydolność serca (klasa IV wg NYHA)
- Ciężkie odwodnienie (np. spowodowane wymiotami, biegunką lub przyjmowaniem niedostatecznej ilości płynów)
- Ostatni trymestr ciąży (patrz punkt 4.6)

- U dzieci o masie ciała poniżej 20 kg (w wieku poniżej 6 lat), ponieważ taka dawka produktu leczniczego nie jest odpowiednia dla tej grupy ze względu na zawartość substancji czynnej.

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

Działania niepożądane można zminimalizować poprzez stosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez najkrótszy okres konieczny do opanowania objawów (patrz punkt 4.2 oraz ryzyka działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego i układu sercowo-naczyniowego podane poniżej).

##### **Bezpieczeństwo stosowania dotyczące przewodu pokarmowego**

Należy unikać równoczesnego stosowania produktu leczniczego MIG z innymi NLPZ, w tym z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2.

##### Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku działania niepożądane występują ze zwiększoną częstością podczas stosowania NLPZ, szczególnie krwawienia z przewodu pokarmowego i perforacja przewodu pokarmowego, które mogą spowodować zgon (patrz punkt 4.2).

##### Krwawienia z przewodu pokarmowego, choroba wrzodowa i perforacja

Opisywano krwawienia z przewodu pokarmowego, chorobę wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy i perforacje ze skutkiem śmiertelnym w przypadku stosowania wszystkich NLPZ, występujące w różnym czasie w trakcie leczenia, z lub bez objawów ostrzegawczych i z lub bez występujących ciężkich działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego w wywiadzie.

Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy i perforacji zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawek NLPZ oraz u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy w wywiadzie, w szczególności jeżeli była powikłana krwawieniem lub perforacją (patrz punkt 4.3) oraz u osób w podeszłym wieku. U takich osób leczenie należy rozpoczynać od najmniejszej dostępnej dawki. U takich pacjentów oraz u pacjentów wymagających jednoczesnego podawania kwasu acetylosalicylowego w małej dawce lub innych produktów leczniczych, które mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, należy rozważyć jednoczesne podawanie z lekami o działaniu ochronnym na błonę śluzową żołądka (np. mizoprostolem lub inhibitorami pompy protonowej) (patrz poniżej i punkt 4.5).

Pacjenci u których występowały działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego w wywiadzie, szczególnie pacjenci w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszystkie nieprawidłowe objawy ze strony jamy brzusznej (zwłaszcza krwawienie z przewodu pokarmowego). Dotyczy to szczególnie początkowego okresu leczenia.

Należy zalecić ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy lub krwawienia z przewodu pokarmowego, takie jak doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny lub leki przeciwplatekcyjne, takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

W przypadku wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego lub choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy u pacjenta stosującego MIG, produkt należy odstawić.

Należy ostrożnie podawać NLPZ pacjentom z chorobami przewodu pokarmowego (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna) w wywiadzie, gdyż może wystąpić u nich zaostrzenie choroby (patrz punkt 4.8).

##### **Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe**

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) niewydolnością serca objawiającą się zatrzymaniem płynów w wywiadzie, u których w trakcie leczenia NLPZ stwierdzono wzrost ciśnienia tętniczego lub

obrzęki, zaleca się zachowanie ostrożności (konsultacje z lekarzem lub farmaceutą) przed rozpoczęciem leczenia.

Badania kliniczne wskazują, że przyjmowanie ibuprofenu, szczególnie w dużych dawkach (2400 mg na dobę) może być związane z niewielkim wzrostem wystąpienia incydentów zakrzepowych w tętnicach (np. zawał serca lub udar). W ujęciu ogólnym badania epidemiologiczne nie wskazują, że przyjmowanie ibuprofenu w małych dawkach (np.  $\leq 1200$  mg na dobę) jest związane ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia incydentów zakrzepowych w tętnicach.

W przypadku pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca (NYHA II - III), rozpoznaną chorobą niedokrwinną 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).

### **Ciężkie reakcje skórne**

Bardzo rzadko, w związku ze stosowaniem NLPZ opisywano występowanie ciężkich reakcji skórnych niektórych ze skutkiem śmiertelnym, w tym złuszczonego zapalenia skóry, zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka (patrz punkt 4.8). Wydaje się, że ryzyko wystąpienia tych reakcji jest największe na początku leczenia, w większości przypadków pierwsze objawy tych reakcji występują w trakcie pierwszego miesiąca leczenia. Zgłaszano przypadki ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP) związane ze stosowaniem produktów zawierających ibuprofen. W razie wystąpienia pierwszych oznak wysypki skórnej, zmian na błonach śluzowych lub innych objawów nadwrażliwości, produkt leczniczy MIG należy natychmiast odstawić.

W wyjątkowych przypadkach, ospa wietrzna może być przyczyną powikłań prowadzących do ciężkich infekcji skóry i tkanek miękkich (patrz punkt 4.8). W związku z tym, że nie można wykluczyć wpływu leków z grupy NLPZ na pogorszenie stanu tych infekcji zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego MIG w przypadku ospy wietrznej.

### **Maskowanie objawów zakażenia podstawowego**

MIG 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 MIG 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.

### **Zaburzenia układu oddechowego**

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego MIG u pacjentów z astmą oskrzelową lub pacjentom z astmą oskrzelową w wywiadzie, ponieważ odnotowano, że leki z grupy NLPZ mogą powodować skurcz oskrzeli u tych pacjentów.

### **Inne uwagi**

MIG należy stosować tylko po uważnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka:

- U pacjentów z wrodzonymi zaburzeniami metabolizmu porfiryn (np. u pacjentów z ostrą porfirią przerywaną)
- U pacjentów z układowym toczniem rumieniowatym jak również z mieszaną chorobą tkanki łącznej, ponieważ istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia jałowego zapalenia opon mózgowych (patrz punkt 4.8).

W następujących przypadkach produkt leczniczy MIG można stosować tylko pod ścisłą kontrolą lekarza:

- Jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności przewodu pokarmowego lub jeśli u pacjenta stwierdzono w wywiadzie przewlekłą zapalną chorobę przewodu pokarmowego (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna)
- W przypadku nadciśnienia tętniczego lub niewydolności serca
- W przypadku zaburzeń czynności nerek (ponieważ u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą nerek może dojść do ostrego pogorszenia wydolności nerek)
- W przypadku odwodnienia
- W przypadku zaburzeń czynności wątroby
- Bezpośrednio po dużych zabiegach chirurgicznych
- U pacjentów, u których występuje katar sienny, polipy nosa, przewlekły obrzęk błony śluzowej nosa lub przewlekła obturacyjna choroba płuc, ponieważ u tych pacjentów istnieje większe ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych, w tym napadów astmy (tzw. astmy wywołanej przez środki przeciwbólowe), obrzęku naczynioruchowego lub pokrzywki
- U pacjentów, u których stwierdzono reakcje alergiczne na inne substancje, ponieważ u tych pacjentów istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości również po zastosowaniu produktu leczniczego MIG.

Ciężkie, ostre reakcje nadwrażliwości (np. wstrząs anafilaktyczny) obserwuje się bardzo rzadko. Po wystąpieniu pierwszych objawów nadwrażliwości po podaniu produktu leczniczego MIG, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego. Właściwe leczenie, odpowiednie do objawów, powinno zostać zastosowane przez personel medyczny.

Ibuprofen może okresowo hamować czynność płytek krwi (agregację trombocytów). Z tego powodu podczas leczenia należy uważnie monitorować pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia.

Podczas długotrwałego stosowania produktu leczniczego MIG, wymagane jest regularne kontrolowanie wskaźników czynności wątroby, czynności nerek oraz morfologii krwi.

Długotrwałe stosowanie jakichkolwiek leków przeciwbólowych w leczeniu bólu głowy może powodować jego nasilenie. W razie stwierdzenia lub podejrzenia takiej sytuacji, należy zasięgnąć porady lekarza a leczenie należy przerwać. Należy rozważyć możliwość wystąpienia bólu głowy spowodowanego nadużywaniem leków u pacjentów cierpiących na częste lub codzienne bóle głowy pomimo regularnego zażywania (lub wskutek zażywania) leków przeciwbólowych.

Ogólnie nawykowe stosowanie leków przeciwbólowych, szczególnie połączeń różnych leków przeciwbólowych, może powodować utrzymujące się zmiany w nerkach związane z ryzykiem niewydolności nerek (nefropatia analgetyczna).

W wyniku jednoczesnego spożywania alkoholu i stosowania NLPZ mogą nasilać się działania niepożądane związane z substancją czynną, szczególnie te dotyczące przewodu pokarmowego lub ośrodkowego układu nerwowego.

Wpływ na płodność u kobiet, patrz punkt 4.6.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

#### **Dzieci i młodzież**

Istnieje ryzyko zaburzenia czynności nerek u odwodnionych dzieci i młodzieży.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Należy zachować ostrożność podczas stosowania ibuprofenu (podobnie jak innych NLPZ) z następującymi lekami:

#### **Inne leki z grupy NLPZ, łącznie z pochodnymi kwasu salicylowego**

Jednoczesne stosowanie kilku leków z grupy NLPZ z powodu działania synergistycznego może zwiększać ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy oraz krwawienia z przewodu pokarmowego. Z tego powodu należy unikać jednoczesnego stosowania ibuprofenu z innymi lekami z grupy NLPZ (patrz punkt 4.4).

#### **Kwas acetylosalicylowy**

Jednoczesne stosowanie ibuprofenu i kwasu acetylosalicylowego nie jest zalecane ze względu na możliwość nasilenia działań niepożądanych.

Dane doświadczalne wskazują, iż 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 stosowanie ibuprofenu nie ma istotnego znaczenia klinicznego (patrz punkt 5.1).

#### **Digoksylna, fenytoina, lit**

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego MIG z digoksylną, fenytoiną lub litem może spowodować zwiększenie stężenia tych substancji czynnych w surowicy krwi. W trakcie prawidłowego stosowania ibuprofenu (maksymalny czas stosowania patrz punkt 4.2) kontrola stężenia litu, digoksyliny i fenytoiny w surowicy krwi nie jest konieczna.

#### **Leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), leki beta-adrenolityczne i antagoniści angiotensyny II**

NLPZ mogą zmniejszać działanie leków moczopędnych i innych leków zmniejszających ciśnienie tętnicze. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, leków beta-adrenolitycznych lub antagonistów angiotensyny II oraz leków hamujących cyklooksyzogenazę może prowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek lub nawet ostrej niewydolności nerek, która jest zwykle odwracalna. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas łącznego stosowania tych leków, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić oraz po rozpoczęciu leczenia skojarzonego należy przeprowadzić badanie czynności nerek, które powinno być następnie okresowo powtarzane.

W wyniku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego MIG i leków moczopędnych oszczędzających potas może wystąpić hiperkaliemia.

#### **Kortykosteroidy**

Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy lub krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

#### **Leki przeciwplatekcyjne oraz selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)**

Istnieje zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

#### **Metotreksat**

Stosowanie produktu leczniczego MIG w ciągu 24 godzin przed lub po podaniu metotreksatu może prowadzić do zwiększenia stężenia metotreksatu i zwiększać jego działanie toksyczne.

#### **Cyklosporyna**

Ryzyko uszkodzenia nerek przez cyklosporynę zwiększa się przy jednoczesnym podawaniu z niektórymi NLPZ. Nie można wykluczyć, że tego rodzaju działanie wystąpi także podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny i ibuprofenu.

#### **Leki przeciwzakrzepowe**

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

#### **Pochodne sulfonilomocznika**

Badania kliniczne wykazały istnienie interakcji pomiędzy NLPZ i lekami przeciwcukrzycowymi (pochodnymi sulfonylomocznika). Zaleca się zapobiegawcze kontrolowanie stężenia glukozy we krwi podczas jednoczesnego podawania produktu leczniczego MIG i pochodnymi sulfonylomocznika.

### **Takrolimus**

Ryzyko działania nefrotoksycznego zwiększa się, gdy obydwie leki są podawane jednocześnie.

### **Zydowudyna**

Istnieją dowody, że u pacjentów z hemofilią i dodatnim wynikiem testu w kierunku HIV ryzyko wystąpienia krwaka śródstawowego oraz innych krwaków zwiększa się podczas jednoczesnego leczenia ibuprofenem i zydowudyną.

### **Probenecyd i sulfinpyrazon**

Produkty lecznicze zawierające probenecyd i sulfinpyrazon mogą opóźniać wydalanie ibuprofenu.

### **Antybiotyki z grupy chinolonów**

Badania na zwierzętach wskazują, że NLPZ mogą zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek związanych ze stosowaniem antybiotyków z grupy chinolonów. Pacjenci przyjmujący NLPZ i chinolony mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia drgawek.

### **Inhibitory CYP2C9**

Jednoczesne stosowanie ibuprofenu i inhibitorów CYP2C9 może zwiększać ekspozycję organizmu na ibuprofen (substrat CYP2C9). W badaniu z zastosowaniem worykonazolu i flukonazolu (inhibitorów CYP2C9) stwierdzono zwiększenie ekspozycji na S(+)-ibuprofen o około 80 do 100%. W przypadku jednoczesnego podawania silnych inhibitorów CYP2C9 należy rozważyć zmniejszenie dawki ibuprofenu, szczególnie jeśli ibuprofen w dużych dawkach jest podawany jednocześnie z worykonazolem lub flukonazolem.

### **Deferazyroks**

Jednoczesne stosowanie leków z grupy NLPZ może zwiększać ryzyko toksycznego wpływu na układ pokarmowy. Wymagane jest ścisłe monitorowanie kliniczne pacjentów, gdy stosuje się deferazyroks w skojarzeniu z NLPZ.

### **Mifepryston**

Jeśli NLPZ są stosowane w okresie 8 - 12 dni po podaniu mifeprystonu, mogą one zmniejszać skuteczność mifeprystonu.

### **Pemetreksed**

Jednoczesne stosowanie leków z grupy NLPZ może zmniejszyć eliminację pemetreksedu, dlatego należy zachować ostrożność w czasie stosowania wyższych dawek NLPZ. U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 45 do 79 ml/minutę), należy unikać jednoczesnego podawania pemetreksedu z lekami z grupy NLPZ z krótkim okresem półtrwania, takim jak ibuprofen, na 2 dni przed i przez 2 dni po zastosowaniu pemetreksedu.

### **Miłorząb japoński**

Miłorząb japoński w połączeniu z NLPZ może nasilać ryzyko krwawienia.

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

### **Ciąża**

Działanie hamujące syntezę prostaglandyn może mieć negatywny wpływ na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Dane z badań epidemiologicznych sugerują zwiększone ryzyko poronienia, wad rozwojowych serca oraz wytrzewienia jelit po zastosowaniu inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnej ciąży. Bezwzględne ryzyko wystąpienia wad rozwojowych układu sercowo-naczyniowego zwiększyło się z poniżej 1% do około 1,5%. Uważa się, iż ryzyko zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki i czasu trwania leczenia.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że podawanie inhibitora syntezy prostaglandyn powodowało poronienie przed lub po zagnieżdżeniu jaja płodowego oraz śmiertelność zarodka lub płodu. Dodatkowo u zwierząt, którym podawano inhibitory syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy obserwowano zwiększoną częstość występowania różnych wad płodu włączając zaburzenia budowy układu sercowo-naczyniowego.

Od 20. tygodnia ciąży stosowanie ibuprofenu może powodować małowodzie spowodowane zaburzeniami czynności nerek płodu. Może ono wystąpić krótko po rozpoczęciu leczenia i zwykle ustępuje po jego przerwaniu. Dodatkowo zgłaszano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po leczeniu w drugim trymestrze, z których większość ustąpiła po zaprzestaniu leczenia. Dlatego podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży nie należy podawać ibuprofenu, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeżeli ibuprofen jest stosowany u kobiet planujących ciążę lub podczas pierwszego lub drugiego trymestru ciąży należy stosować możliwie najmniejszą dawkę przez możliwie najkrótszy okres. Należy rozważyć przedporodowe monitorowanie w kierunku małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego po ekspozycji na ibuprofen przez kilka dni od 20. tygodnia ciąży. W razie stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego należy zaprzestać stosowania ibuprofenu.

W trzecim trymestrze ciąży, stosowanie dowolnego inhibitora syntezy prostaglandyn może powodować

- U płodu:
  - Działanie toksyczne na układ sercowo-naczyniowy i płuca (z przedwczesnym zwężeniem/zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnieniem płucnym)
  - Zaburzenia czynności nerek (patrz powyżej)
- U matki pod koniec ciąży i noworodka:
  - Możliwość wydłużenia czasu krwawienia, działanie przeciwapagregacyjne, które może wystąpić nawet po zastosowaniu bardzo małych dawek,
  - Hamowanie skurczów macicy, powodując opóźnianie lub przedłużanie porodu.

W związku z tym przyjmowanie ibuprofenu w trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 5.3).

### **Karmienie piersią**

Substancja czynna ibuprofen i jego metabolity przenikają do mleka kobiecego tylko w niewielkich stężeniach. Ponieważ do chwili obecnej nie stwierdzono szkodliwych działań u niemowląt, przerywanie karmienia piersią zwykle nie jest konieczne w przypadku krótkotrwałego leczenia w zalecanych dawkach.

### **Płodność**

Istnieją dowody na to, że leki hamujące syntezę cyklooksygenazy/prostaglandyn mogą zmniejszać płodność u kobiet poprzez wpływ na owulację. Działanie to jest przemijające i ustępuje po zakończeniu leczenia.

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

Ponieważ podczas stosowania większych dawek produktu leczniczego MIG mogą występować działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takie jak zmęczenie i zawroty głowy, w pojedynczych przypadkach czas reakcji oraz zdolność do aktywnego uczestniczenia w ruchu drogowym i obsługiwanie maszyn może być ograniczona. Szczególnie odnosi się to do przypadków jednoczesnego spożywania alkoholu.

## **4.8 Działania niepożądane**

Częstość występowania działań niepożądanych oceniana jest według następujących kryteriów:

<i>Bardzo często:</i>	$\geq 1/10$
<i>Często:</i>	$\geq 1/100$ do $< 1/10$

<i>Niezbyt często:</i>	≥ 1/1 000 do < 1/100
<i>Rzadko:</i>	≥ 1/10 000 do < 1/1 000
<i>Bardzo rzadko:</i>	< 1/10 000
<i>Częstość nieznaną:</i>	częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Poniższa lista działań niepożądanych zawiera wszystkie działania niepożądane, które stwierdzono podczas leczenia ibuprofenem, w tym podczas długotrwałego leczenia dużymi dawkami produktu leczniczego pacjentów w chorobach reumatycznych. Podane częstości występowania, które wykraczają poza bardzo rzadkie zgłoszenia, dotyczą krótkotrwałego stosowania ibuprofenu w dawkach dobowych nieprzekraczających 1200 mg w postaci doustnej (= 3 tabletki powlekane produktu leczniczego MIG) oraz maksymalnie 1800 mg w postaci czopków.

Należy uwzględnić, iż występowanie następujących działań niepożądanych produktu leczniczego zależy przede wszystkim od zastosowanej dawki i różni się osobniczo.

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi są działania ze strony przewodu pokarmowego. Może wystąpić choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, perforacja lub krwawienia z przewodu pokarmowego, czasami prowadzące do zgonu, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Po podaniu produktu leczniczego zgłaszano występowanie nudności, wymiotów, biegunki, wzdęć, zaparć, niestrawności, bólu brzucha, smolistych stolców, krwistych wymiotów, wrzodziejącego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Crohna (patrz punkt 4.4). Rzadziej obserwowano zapalenie błony śluzowej żołądka. Szczególnie ryzyko wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego jest zależne od wielkości zastosowanej dawki oraz czasu stosowania.

W związku z leczeniem NLPZ zgłaszano występowanie obrzęków, nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca.

Badania kliniczne wskazują, że przyjmowanie ibuprofenu, szczególnie w dużych dawkach (2400 mg na dobę) może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka wystąpienia incydentów zakrzepowych w tętnicach (np. zawał serca lub udar mózgu) (patrz punkt 4.4).

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

*Bardzo rzadko:* opisywano zaostrzenie zapaleń wywołanych zakażeniem (np. rozwój martwiczego zapalenia powięzi) w relacji czasowej z ogólnoustrojowym zastosowaniem NLPZ. Istnieje możliwy związek tych zaburzeń z mechanizmem działania NLPZ.

W przypadku wystąpienia objawów zakażenia i ich nasilenia w trakcie stosowania produktu leczniczego MIG, pacjent powinien niezwłocznie zgłosić się do lekarza. Należy ustalić, czy istnieją wskazania do leczenia przeciwniektoryjnego/stosowania antybiotykoterapii.

*Bardzo rzadko:* podczas leczenia ibuprofenem obserwowano objawy jałowego zapalenia opon ze sztywnością karku, bólem głowy, nudnościami, wymiotami, gorączką i zaburzeniami świadomości. Wydaje się, iż pacjenci z chorobami autoimmunologicznymi (tocznikiem rumieniowatym układowym, mieszaną chorobą tkanki łącznej) są bardziej predysponowani do wystąpienia tych objawów.

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

*Bardzo rzadko:* zaburzenia krwiotworzenia (niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość, pancytopenia, agranulocytoza).

Pierwszymi objawami tych zaburzeń może być: gorączka, ból gardła, nadżerki w jamie ustnej, dolegliwości podobne do objawów grypy, znaczne zmęczenie, krwawienia z nosa i wylewy podskórne.

W takich przypadkach pacjentowi należy zalecić przerwanie stosowania produktu leczniczego MIG, unikanie samodzielnego leczenia się lekami przeciwbólowymi i przeciwgorączkowymi i skonsultowanie się z lekarzem.

Podczas długotrwałego stosowania produktu leczniczego należy regularnie kontrolować wskaźniki morfologii krwi.

### **Zaburzenia układu immunologicznego**

*Niezbyt często:* reakcje nadwrażliwości z wysypkami skórnymi i świądem jak również napady astmy (z możliwym towarzyszącym nagłym zmniejszeniem ciśnienia krwi).

Należy poinformować pacjenta, aby w takim przypadku natychmiast skonsultował się z lekarzem i zaprzestał przyjmowania produktu leczniczego MIG.

*Bardzo rzadko:* ciężkie uogólnione reakcje nadwrażliwości. Objawy mogą obejmować: obrzęk twarzy, obrzęk języka, wewnętrzny obrzęk krtani ze zwężeniem dróg oddechowych, duszność, tachykardię, nagłe zmniejszenie ciśnienia tętniczego aż do zagrażającego życiu wstrząsu.

W przypadku wystąpienia jednego z tych objawów, co może się zdarzyć nawet po jednorazowym zastosowaniu produktu leczniczego, niezbędna 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, nadmierne pobudzenie, drażliwość lub zmęczenie.

### **Zaburzenia oka**

*Niezbyt często:* zaburzenia widzenia. Należy pouczyć pacjenta, aby w razie ich wystąpienia natychmiast poinformował o tym lekarza i przerwał stosowanie ibuprofenu.

### **Zaburzenia ucha i błędnika**

*Rzadko:* szumy uszne, ubytki słuchu.

### **Zaburzenia serca**

*Bardzo rzadko:* kołatanie serca, niewydolność serca, zawał serca.

### **Zaburzenia naczyniowe**

*Bardzo rzadko:* nadciśnienie tętnicze, zapalenie naczyń.

### **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

*Bardzo rzadko:* astma, skurcz oskrzeli, duszność.

### **Zaburzenia żołądka i jelit**

*Często:* dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego takie jak zgaga, ból brzucha, nudności, wymioty, wzdęcia, biegunka, zaparcia oraz niewielkie krwawienia z przewodu pokarmowego, które w pojedynczych przypadkach mogą prowadzić do anemii.

*Niezbyt często:* choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, potencjalnie z krwawieniem i perforacją, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenie zapalenia jelita grubego i choroby Crohna (patrz punkt 4.4), zapalenie żołądka.

*Bardzo rzadko:* zapalenie przełyku, zapalenie trzustki, tworzenie się zwężenia światła jelita spowodowane przez zmiany o typie pseudobłon.

Należy poinstruować pacjenta, aby w przypadku wystąpienia ostrego bólu w górnej części brzucha, pojawienia się świeżej krwi w stolcu, smolistych stolców lub krwistych wymiotów odstawił produkt leczniczy i natychmiast udał się do lekarza.

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

*Bardzo rzadko:* zaburzenia czynności wątroby, uszkodzenie wątroby, zwłaszcza podczas długoterminowego leczenia, niewydolność wątroby, ostre zapalenie wątroby.

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

*Niezbyt często:* różne wysypki skórne.

*Bardzo rzadko:* zmiany pęcherzykowe, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella), wypadanie włosów (łysienie).

Częstość nieznaną: reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS), ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), reakcje nadwrażliwości na światło.

W pojedynczych przypadkach, w trakcie zakażenia wirusem ospy wietrznej mogą wystąpić ciężkie zakażenia skórne i powikłania dotyczące tkanki łącznej (patrz też „Zakażenia i zarażenia pasożytnicze”).

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

*Bardzo rzadko:* zmniejszenie ilości wydalanego moczu i powstawanie obrzęków, zwłaszcza u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub niewydolnością nerek, zespół nerczycowy, śródmiąższowe zapalenie nerek, któremu może towarzyszyć ostra niewydolność nerek.

Może również wystąpić uszkodzenie nerek (martwica brodawek nerkowych) oraz zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi.

Z tego powodu należy regularnie kontrolować czynność nerek.

### **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**

### **Objawy przedawkowania**

Objawami przedawkowania mogą być: nudności, ból brzucha, wymioty (możliwe również z krwią), ból głowy, szum w uszach, splątanie, oczopląs, osłabienie, zawroty głowy, senność, utrata przytomności i drgawki (głównie u dzieci, w tym drgawki miokloniczne). Ponadto może wystąpić krwawienie z przewodu pokarmowego oraz zaburzenia czynności wątroby i nerek. W ciężkim zatruciu może wystąpić kwasica metaboliczna. Dodatkowo może wystąpić hipotermia, niedociśnienie tętnicze, depresja oddechowa i sinica.

### **Postępowanie**

Nie istnieje swoiste antidotum.

Możliwości terapeutyczne leczenia zatrucia zależą od zakresu, nasilenia i objawów klinicznych zgodnie z powszechną praktyką intensywnej terapii.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

## 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

### Mechanizm działania

Ibuprofen jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym, który hamuje syntezę prostaglandyn, co wykazano w standardowych modelach doświadczalnych zapalenia u zwierząt. U ludzi ibuprofen zmniejsza związane ze stanem zapalnym ból, obrzęki i gorączkę. Ibuprofen odwracalnie hamuje także agregację płytek indukowaną przez ADP i kolagen.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dane doświadczalne wskazują, iż ibuprofen może kompetywnie hamować działanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego polegające na hamowaniu agregacji płytek krwi, gdy leki te są podawane jednocześnie. Niektóre badania farmakologiczne wykazały, że po podaniu pojedynczej dawki 400 mg ibuprofenu w ciągu 8 godzin przed podaniem lub do 30 minut po podaniu kwasu acetylosalicylowego o szybkim czasie uwalniania (81 mg), stwierdzono zmniejszenie 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

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym ibuprofen wchłania się częściowo już w żołądku, a następnie całkowicie wchłania się w jelicie cienkim. Maksymalne stężenie w osoczu, po podaniu doustnym postaci farmaceutycznej o standardowym uwalnianiu, jest osiągane po upływie 1 - 2 godzin.

### Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza wynosi około 99%.

### Metabolizm

Ibuprofen jest metabolizowany w wątrobie (hydroksylacja, karboksylacja).

### Eliminacja

Nieczynne farmakologicznie metabolity są całkowicie wydalane, głównie przez nerki (90%), ale częściowo także z żółcią. Okres półtrwania u zdrowych ludzi oraz u osób z chorobami nerek i wątroby wynosi od 1,8 do 3,5 godziny.

### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek odnotowano zwiększenie niezwiązanego (S)-ibuprofenu, wyższą wartość AUC dla (S)-ibuprofenu oraz zwiększenie współczynnika enancjomerycznego (S/R) wartości AUC w porównaniu ze zdrowymi osobami.

U pacjentów dializowanych w końcowym stadium choroby nerek średnia, wolna frakcja ibuprofenu wyniosła około 3% w porównaniu z około 1% u zdrowych ochotników. Ciężkie zaburzenia czynności nerek mogą prowadzić do kumulacji metabolitów ibuprofenu. Znaczenie tego działania nie jest znane. Metabolity mogą być usuwane poprzez hemodializę (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z marskością wątroby z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (6-10 punktów w skali Child-Pugh) leczonych racemicznym ibuprofenem obserwowano średnio 2-krotne przedłużenie okresu półtrwania, a współczynnik enancjomeryczny (S/R) wartości AUC w porównaniu

ze zdrowymi osobami był znacząco niższy, co sugeruje zaburzenia metaboliczne inwersji (R)-ibuprofenu do aktywnego (S)- enancjomeru (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

#### Liniowość/nieliniowość

W zakresie dawek 200 – 400 mg, ibuprofen wykazuje kinetykę liniową. W wyższych dawkach, lek wykazuje kinetykę nieliniową.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Podprzewlekła i przewlekła toksyczność ibuprofenu wykazana w badaniach na zwierzętach dotyczyła głównie uszkodzeń i owrzodzeń przewodu pokarmowego.

W badaniach *in vitro* i *in vivo* nie stwierdzono żadnych istotnych klinicznie dowodów na działanie mutagenne ibuprofenu. W badaniach na szczurach i myszach nie stwierdzono żadnych dowodów rakotwórczego działania ibuprofenu.

Ibuprofen hamował owulację u królików, jak również powodował zaburzenia zagnieżdżenia się zarodka u różnych gatunków zwierząt (królików, szczurów, myszy).

Badania doświadczalne na szczurach i królikach wykazały, że ibuprofen przenika przez łożysko. Po podaniu dawek toksycznych dla samic szczura, stwierdzano zwiększoną częstość występowania wad rozwojowych (ubytków przegrody międzykomorowej) u potomstwa szczurów.

Ibuprofen stanowi zagrożenie dla środowiska wodnego (patrz punkt 6.6).

## **6. WŁAŚCIWOŚCI FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### **Rdzeń tabletki**

Skrobia kukurydziana

Krzemionka koloidalna bezwodna

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Magnezu stearynian

#### **Otoczka tabletki**

Hypromeloza 6 mPas

Makrogol 4000

Powidon K 30

Tytanu dwutlenek (E 171)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

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

Blistry (opakowanie zabezpieczone przed otwarciem przez dzieci) z białej, sztywnej folii PVC oraz miękkiej folii aluminiowej powlekanej papierem lub miękkiej folii aluminiowej w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 10, 20, 30 oraz 50 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Ten produkt leczniczy stanowi zagrożenie dla środowiska (patrz punkt 5.3).

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

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

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Niemcy

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

14785

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 sierpnia 2008 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 czerwca 2010 r.

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

24.11.2023 r.