ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Brufen 600 mg putojošās granulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena paciņa satur 600 mg ibuprofēna (*ibuprofenum).*

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:
Nātrijs: 197 mg paciņā
Saharoze: 3333 mg paciņā

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Putojošās granulas.
Brufen putojošās granulas ir baltas granulas ar apelsīnu aromātu.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Brufen putojošās granulas to pretsāpju un pretiekaisuma iedarbības dēļ ir indicētas reimatoīdā artrīta, ankilozējošā spondilīta, osteoartrīta un citu ne-reimatoīdu (seronegatīvu) artropātiju ārstēšanai.

Ne-artikulāru reimatisku stāvokļu terapijā Brufen putojošās granulas ir indicētas periartikulāru stāvokļu, piemēram, stīvums un sāpes plecā (kapsulīts), bursīts, tendinīts, tenosinovīts un muguras lejasdaļas sāpju ārstēšanai. Brufen putojošās granulas var lietot arī mīksto audu bojājuma, piemēram, saišu sastiepuma un muskuļu vai cīpslu sastiepuma gadījumā.

Brufen putojošās granulas to pretsāpju iedarbības dēļ ir indicētas arī, lai atvieglotu vidēji stipras sāpes, piemēram, dismenorejas, zobu sāpju un pēcoperācijas sāpju gadījumā, kā arī simptomātiskai galvassāpju, tai skaitā, migrēnas atvieglošanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas
Nevēlamās blakusparādības var samazināt, lietojot mazāko efektīvo devu īsākajā periodā, kāds nepieciešams simptomu kontrolei (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pieaugušie
Ieteicamā ibuprofēna deva ir 1200-1800 mg dienā, dalītās devās. Dažiem pacientiem uzturošā deva var būt 600-1200 mg dienā. Kopējā dienas deva nedrīkst pārsniegt 2400 mg.

Pediatriskā populācija
Brufen 600 mg putojošās granulas nav piemērotas lietošanai bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem.

Gados vecāki pacienti
Gados vecākiem pacientiem ir lielāks nevēlamo blakusparādību risks. Ja NPL (nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu) lietošana tiek uzskatīta par nepieciešamu, jāizvēlas mazākā efektīvā deva, un tā jālieto īsāko laika periodu. Pacients regulāri jānovēro, vai NPL terapijas laikā nerodas gastrointestināla asiņošana.

Nieru darbības traucējumi
Jāievēro piesardzība, dozējot ibuprofēnu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Deva jāizvērtē individuāli. Jālieto mazākā iespējamā deva un jāuzrauga nieru funkcija (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi
Jāievēro piesardzība, dozējot pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Deva jāizvērtē individuāli un jālieto mazākā iespējamā deva (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids
Iekšķīgai lietošanai. Pacientiem ar jutīgu kuņģi Brufen 600 mg putojošās granulas ir ieteicams lietot ēšanas laikā. Ja lietotas neilgi pēc ēšanas, Brufen 600 mg putojošās granulas iedarbības sākums var aizkavēties. Vēlams lietot ēšanas laikā vai pēc ēšanas.
Brufen putojošās granulas jāsajauc ar ūdeni un jālieto kā iekšķīga suspensija, tiklīdz beidzas putošana. Lai izšķīdinātu vienu paciņu, nepieciešami vismaz 125 ml ūdens.
Pēc atšķaidīšanas suspensija ir balta, caurspīdīga, bez piejaukumiem un ar apelsīnu garšu.

Brufen putojošo granulu lietošanas gadījumā var būt pārejoša dedzināšanas sajūta mutē vai rīklē. Pārliecinieties, ka granulas tiek izšķīdinātas pietiekami lielā ūdens daudzumā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Ibuprofēnu nedrīkst lietot pacienti, kuriem jau iepriekš pēc ibuprofēna, acetilsalicilskābes (aspirīna) vai citu NPL lietošanas ir bijusi paaugstinātas jutības reakcija (piemēram, astma, nātrene, angioedēma vai rinīts).
- Ibuprofēns ir kontrindicēts arī pacientiem, kuriem anamnēzē ir gastrointestināla asiņošana vai kuņģa-zarnu trakta perforācija, kas saistīta ar iepriekšēju NPL terapiju. Ibuprofēnu nedrīkst lietot pacienti, kuriem ir aktīva kuņģa vai divpadsmitpirkstu zarnas čūla vai recidivējoša gastrointestināla čūla, vai gastrointestināla asiņošana anamnēzē (divas vai vairākas pierādītas čūlas veidošanās vai asiņošanas epizodes).
- Ibuprofēnu nedrīkst lietot pacienti, kuriem ir traucējumi, kas pastiprina noslieci uz asiņošanu.
- Ibuprofēns ir kontrindicēts pacientiem ar smagu sirds mazspēju (NYHA IV stadija), aknu mazspēju vai nieru mazspēju (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Ibuprofēns ir kontrindicēts grūtniecības pēdējā trimestra laikā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nevēlamās blakusparādības var mazināt, simptomu kontrolei lietojot mazāko efektīvo devu īsāko laika periodu (skatīt 4.2. apakšpunktu un gastrointestinālo un kardiovaskulāro ietekmi tālāk).

Jāizvairās no vienlaicīgas ibuprofēna lietošanas kopā ar citiem NPL, tai skaitā selektīviem ciklooksigenāzes-2 inhibitoriem jo pastāv paaugstināts čūlas vai asiņošanas risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ilgstoša jebkura veida pretsāpju zāļu lietošana galvassāpju gadījumā var tās pastiprināt. Ja šāda situācija ir radusies vai ir aizdomas par to, jākonsultējas ar ārstu un zāļu lietošana jāpārtrauc. Pārmērīgas zāļu

lietošanas izraisītu galvassāpju diagnoze jāapsver pacietiem, kam ir biežas vai ikdienas galvassāpes, neskatoties uz regulāru zāļu pret galvassāpēm lietošanu (vai tās dēļ).

Vienlaicīgas alkohola un NLP lietošanas gadījumā var pastiprināties ar aktīvo vielu saistītās nevēlamās blakusparādības, īpaši tās, kas skar kuņģa-zarnu traktu vai centrālo nervu sistēmu.

Pretsāpju līdzekļu lietošana ieraduma dēļ, īpaši vairāku sāpes remdējošo aktīvo vielu kombinācijā var izraisīt neatgriezenisku nieru bojājumu ar nieru mazspējas risku. Šo risku var palielināt sāls zudums vai dehidratācija.

Gados vecāki pacienti
Gados vecākiem pacientiem ir lielāks nevēlamo blakusparādību risks, ārstējoties ar NPL, īpaši gastrointestināla asiņošana un perforācija, kas var būt letāla (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Gastrointestināla asiņošana, čūlas veidošanās un perforācija
Par gastrointestinālu asiņošanu, čūlas veidošanos un perforāciju, kas var būt letāla, ir ziņots saistībā ar visiem NPL jebkurā terapijas laikā ar vai bez brīdinošiem simptomiem vai iepriekšējiem nopietniem gastrointestināliem notikumiem anamnēzē.

Gastrointestinālas asiņošanas, čūlu vai perforācijas risks ir lielāks, palielinot NPL devu pacientiem, kuriem anamnēzē ir čūla, it īpaši, ja tās komplikācija bijusi asiņošana vai perforācija (skatīt 4.3. apakšpunktu), un gados vecākiem pacientiem. Šādiem pacientiem terapija jāsāk ar mazāko iespējamo devu. Šādiem pacientiem, kā arī pacientiem, kuriem vienlaikus jālieto acetilsalicilskābe (aspirīns) mazā devā vai citas zāles, kas var palielināt gastrointestinālo traucējumu risku, jāapsver kombinēta terapija ar aizsargājošiem līdzekļiem (piemēram, mizoprostolu vai protonu sūkņa inhibitoriem) (skatīt tālāk un 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem ar gastrointestinālu slimību anamnēzē, īpaši gados vecākiem jāziņo par jebkuriem neparastiem abdomināliem simptomiem (īpaši gastrointestinālu asiņošanu), it īpaši ārstēšanas sākumā.

Piesardzība jāievēro pacientiem, kuri vienlaikus lieto zāles, kas var palielināt čūlas veidošanās vai asiņošanas risku, piemēram, perorālos kortikosteroīdus, antikoagulantus, piemēram, varfarīnu; selektīvos serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitorus vai antitrombotiskus līdzekļus, piemēram, acetilsalicilskābi (aspirīnu) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ārstēšana ar ibuprofēnu jāpārtrauc, ja pacientiem sākas gastrointestināla asiņošana vai rodas čūla.

NPL piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē ir čūlainais kolīts vai Krona slimība, jo šīs slimības var paasināties (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Elpošanas sistēmas traucējumi un paaugstinātas jutības reakcijas
Jāievēro piesardzība, ibuprofēnu nozīmējot pacientiem, kuriem ir vai anamnēzē ir bijusi bronhiālā astma, hronisks rinīts vai alerģiska slimība, jo ir ziņots, ka šādiem pacientiem NPL pastiprina bronhu spazmas, nātreni vai angioedēmu.

Sirds, nieru un aknu darbības traucējumi
NPL lietošana var izraisīt no devas atkarīgu prostaglandīnu veidošanās samazināšanos un pastiprināt nieru mazspēju. Ierasta līdzīgu pretsāpju līdzekļu vienlaikus lietošana vēl vairāk palielina risku. Šādu reakciju vislielākais risks ir pacientiem, kuriem ir nieru darbības traucējumi, kardiovaskulāri traucējumi, aknu disfunkcija, tiem, kuri lieto diurētiskus līdzekļus, un gados vecākiem pacientiem. Šiem pacientiem ir jālieto zemākā efektīvā deva pēc iespējas īsāku laika posmu un jāveic nieru funkcijas monitorēšanu, it īpaši pacientiem, kas ir ārstēti ilgstoši (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Ibuprofēnu jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem anamnēzē ir sirds mazspēja vai hipertensija, jo saistībā ar ibuprofēna lietošanu ir ziņots par tūsku.

Kardiovaskulārā un cerebrovaskulārā ietekme
Atbilstoša uzraudzība un padomi nepieciešami pacientiem, kuriem anamnēzē ir hipertensija un/vai viegla vai vidēji smaga sastrēguma sirds mazspēja, jo saistībā ar NPL terapiju ziņots par šķidruma aizturi un tūsku.

Klīniskajos pētījumos iegūtie rezultāti liecina, ka ibuprofēna lietošana, jo īpaši lielās devās (2400 mg/dienā), var tikt saistīta ar arteriālu trombotisku traucējumu rašanās nelielu paaugstinātu risku (piemēram, miokarda infarktu vai insultu). Kopumā epidemioloģiskie pētījumi neliecina, ka ibuprofēns mazās devās (piem., ≤ 1200 mg/dienā) būtu saistāms ar arteriālu trombotisku traucējumu rašanās paaugstinātu risku.

Pacientiem ar nekontrolētu hipertensiju, sastrēguma sirds mazspēju (NYHA II-III), zināmu sirds išēmisko slimību, perifēro artēriju slimību un/vai cerebrovaskulāru slimību var lietot ibuprofēnu tikai pēc rūpīgas izvērtēšanas, un ir jāizvairās lietot lielas devas (2400 mg/dienā).

Rūpīga izvērtēšana ir jāveic arī pirms ilgstošas ārstēšanas pacientiem ar kardiovaskulāru traucējumu riska faktoriem (piem., hipertensiju, hiperlipidēmiju, cukura diabētu, smēķēšanu), it īpaši, ja ir nepieciešamas lielas ibuprofēna devas (2400 mg/dienā).

Ir ziņots par Kounis sindroma gadījumiem pacientiem, kuri ārstēti ar Brufen. Kounis sindroms ir definēts kā kardiovaskulāri simptomi sekundāri alerģiskai vai paaugstinātas jutības reakcijai, kas saistīti ar koronāro artēriju sašaurināšanos un var izraisīt miokarda infarktu.

Ietekme uz nierēm
Jāievēro piesardzība, uzsākot ibuprofēna terapiju pacientiem, kuriem ir izteikta dehidratācija.
Bērniem, pusaudžiem un gados vecākiem pacientiem ar dehidratāciju pastāv nieru bojājuma risks.
Tāpat kā ārstējot ar citiem NPL, arī ilgstošas ibuprofēna lietošanas gadījumā radusies papillāra nekroze un citas patoloģiskas pārmaiņas nierēs. Toksiska iedarbība uz nierēm novērota arī pacientiem, kuriem nieru prostaglandīniem ir kompensējoša nozīme normālas nieru apasiņošanas uzturēšanā. Šiem pacientiem NPL lietošana var izraisīt no devas atkarīgu prostaglandīnu veidošanās samazināšanos un sekundāri – nieru asins plūsmas samazināšanos, kas var provocēt acīmredzamu nieru dekompensāciju. Šis risks ir vislielākais pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, sirds mazspēju, aknu darbības traucējumiem; pacientiem, kuri lieto diurētiskus līdzekļus un AKE inhibitorus un gados vecākiem cilvēkiem. NPL lietošanas pārtraukšanai parasti seko atveseļošanās līdz līmenim pirms terapijas uzsākšanas.

SSV un jauktas saistaudu slimības
Pacientiem ar sistēmisko sarkano vilkēdi (SSV) un jauktiem saistaudu traucējumiem var būt paaugstināts aseptiska meningīta risks (skatīt turpmāk un 4.8. apakšpunktu).

Smagas nevēlamas ādas blakusparādības (SCARs)
Saistībā ar ibuprofēna lietošanu ir ziņots par smagām nevēlamām ādas blakusparādībām (*severe cutaneous adverse reactions - SCARsS*), tostarp eksfoliatīvu dermatītu, daudzformu eritēmu, Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS), toksisku epidermas nekrolīzi (TEN), zāļu izraisītu reakciju ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS sindroms) un akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi (AĢEP), kas var būt dzīvībai bīstama vai letāla (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lielākā daļa šo reakciju radās pirmajā mēnesī. Ja rodas pazīmes un simptomi, kas liecina par šādām reakcijām, ibuprofēna lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāapsver alternatīva ārstēšana (ja nepieciešams).
Izņēmuma gadījumos smagu ādas un mīksto audu infekciju komplikāciju cēlonis var būt vējbakas vai jostas roze. Šobrīd nevar izslēgt iespējamību, ka NPL var veicināt šo infekciju gaitas pasliktināšanos. Tāpēc vējbaku un jostas rozes gadījumā ieteicams izvairīties no ibuprofēna lietošanas.

Hematoloģiskā ietekme
Ibuprofēns, tāpat kā citi NPL var nomākt trombocītu agregāciju un ir pierādīts, ka veseliem cilvēkiem tas var radīt asinsteces laika pagarināšanos.

Aseptisks meningīts
Pacientiem, kuri saņem ibuprofēna terapiju, retos gadījumos novērots aseptisks meningīts.
Lai arī visticamāk tas varētu rasties pacientiem ar sistēmisko sarkano vilkēdi un attiecīgām saistaudu slimībām, par to ir ziņots pacientiem, kuriem nav hroniskas pamatslimības.

Auglības traucējumi sievietēm
Ibuprofēna lietošana var izraisīt auglības traucējumus, un sievietēm nav ieteicams mēģināt ieņemt bērnu. Sievietēm, kurām ir grūtības palikt stāvoklī vai kurām tiek veikta auglības izmeklēšana, jāapsver ibuprofēna lietošanas pārtraukšana.

Pamatā esošu infekciju simptomu maskēšana
Brufen var maskēt infekcijas simptomus, kas var aizkavēt atbilstošas ārstēšanas uzsākšanu un tāpēc var pasliktināt infekcijas iznākumu. Tas ir novērots saistībā ar bakteriālu sadzīvē iegūtu pneimoniju un bakteriālām vējbaku komplikācijām. Kad Brufen lieto ar infekciju saistīta drudža vai sāpju mazināšanai, ieteicams uzraudzīt infekcijas stāvokli. Ārpus stacionāra pacientam jāvēršas pie ārsta, ja simptomi nepāriet vai pasliktinās.

Informācija par palīgvielām
Katra Brufen putojošo granulu paciņa satur 3333 mg saharozi katrā devā. Tas jāievēro pacientiem ar cukura diabētu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību, glikozes-galaktozes malabsorbciju vai saharāzes-izomaltāzes nepietiekamību.

Šīs zāles satur 197 mg nātrija paciņā, kas ir līdzvērtīgi 9,9% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem. Šo zāļu maksimālā dienas deva ir līdzvērtīga 39,6 % no PVO ieteiktās maksimālās nātrija devas. Uzskata, ka Brufen ir ar "lielu" nātrija daudzumu. Tas īpaši jāievēro pacientiem ar zema satura nātrija diētu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Jāpievērš uzmanība pacientiem, kuri tiek ārstēti ar jebkuru no sekojošajām zālēm, jo dažiem pacientiem ir ziņots par mijiedarbību.

Antihipertensīvie līdzekļi, bēta blokatori un diurētiskie līdzekļi	NPL var samazināt antihipertensīvo līdzekļu, piemēram, AKE inhibitoru, bēta blokatoru, angiotenzīna II antagonistu un diurētisko līdzekļu iedarbību. Diurētiskie līdzekļi var palielināt NPL izraisīto nefrotoksicitātes risku.
Sirds glikozīdi	NPL var pastiprināt sirds mazspēju, samazināt GFĀ un palielināt sirds glikozīdu līmeni plazmā.
Holestiramīns	Vienlaikus holestiramīna un ibuprofēna lietošana var samazināt ibuprofēna uzsūkšanos kuņģa-zarnu traktā. Tomēr, klīniskā nozīme nav zināma.
Litijs	Samazināta litija eliminācija.
Probenecīds	Zāles, kas satur probenecīdu, var aizkavēt NPL izvadīšanu.
Metotreksāts	NPL var kavēt metotreksāta tubulāro sekrēciju un samazināt metotreksāta klīrensu.
Ciklosporīns	Paaugstināts nefrotoksicitātes risks.

Mifepristons	NPL antiprostaglandīnu īpašību dēļ teorētiski var samazināties šo zāļu efektivitāte. Ierobežoti pierādījumi liecina, ka NPL līdzekļu lietošanai vienā dienā ar prostaglandīnu nav nevēlamas ietekmes uz mifepristona iedarbību vai prostaglandīnu iedarbību uz dzemdes kakla nobriešanu vai dzemdes kontraktilitāti, un tā nesamazina medicīniskas grūtniecības pārtraukšanas klīnisko efektivitāti.
Citi pretsāpju līdzekļi un selektīvie ciklooksigenāzes-2 inhibitori	Jāizvairās vienlaikus lietot divus vai vairākus NPL līdzekļus, tai skaitā, COX-2 inhibitorus, jo tas var palielināt nevēlamo blakusparādību risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Acetilsalicilskābe (aspirīns)	Nav ieteicams vienlaikus lietot ibuprofēnu un acetilsalicilskābi, jo pastāv smagāku nevēlamo blakusparādību risks.
	Eksperimentālie dati liecina, ka, vienlaikus lietojot acetilsalicilskābi un ibuprofēnu, var tikt konkurējoši inhibēta mazu acetilsalicilskābes devu iedarbība uz trombocītu agregāciju. Lai gan ir neskaidrības par šo datu ekstrapolāciju klīniskajā situācijā, nevar izslēgt iespēju, ka ibuprofēna regulāra un ilgstoša lietošana var samazināt mazu acetilsalicilskābes devu kardioprotektīvo iedarbību. Netiek uzskatīts, ka neregulārai ibuprofēna lietošanai būtu klīniski nozīmīga ietekme (skatīt 5.1. apakšpunktu).
Kortikosteroīdi	NPL lietošanas gadījumā ir paaugstināts gastrointestinālu čūlu veidošanās un asiņošanas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Antikoagulanti	NPL var pastiprināt antikoagulantu, piemēram, varfarīna, iedarbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Fenitoīns	Vienlaikus ibuprofēna un fenitoīna lietošana var paaugstināt fenitoīna līmeni serumā.
Hinolona grupas antibiotikas	Dzīvnieku dati liecina, ka NPL var paaugstināt ar hinolonu grupas antibiotikām saistīto krampju risku. Pacientiem, kuri lieto NPL un hinolona grupas antibiotikas, var būt palielināts krampju rašanās risks.
Sulfonilurīnvielas atvasinājumi	NPL lietošana var ietekmēt sulfonilurīnvielas atvasinājumu iedarbību. Retos gadījumos ir bijuši ziņojumi par hipoglikēmiju pacientiem, kuri lieto sulfonilurīnvielas atvasinājumus saturošas zāles un ibuprofēnu.
Antitrombotiski līdzekļi un selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitori (SSAI)	Lietojot NPL ir paaugstināts gastrointestinālas asiņošanas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Takrolims	Ja NPL lieto kopā ar takrolimu, iespējams paaugstināts nefrotoksicitātes risks.
Zidovudīns	Ir palielināts hematoloģiskās toksicitātes risks, ja NPL lieto kopā ar zidovudīnu. Ir pierādījumi par paaugstinātu hemartrozes un hematomas risku CIV (cilvēku imūndeficīta vīruss) (+) hemofilijas pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem zidovudīna un ibuprofēna terapiju.
Aminoglikozīdi	NPL var samazināt aminoglikozīdu izvadīšanu.
Augu ekstrakti	Ginkgo biloba var pastiprināt NPL izraisītu asiņošanas risku.
CYP2C9 inhibitori	Vienlaicīga ibuprofēna un CYP2C9 inhibitoru lietošana var pastiprināt ibuprofēna (CYP2C9 substrāts) iedarbību. Pētījumā ar vorikonazolu un flukonazolu (CYP2C9 inhibitori) tika uzrādīta palielināta S(+) ibuprofēna iedarbība par aptuveni 80-100%. Vienlaikus lietojot spēcīgus CYP2C9 inhibitorus, īpaši,

	kad lielas ibuprofēna devas tiek lietotas ar vorikonazolu vai flukonazolu, jāapsver ibuprofēna devas samazināšana.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Fertilitāte
Ibuprofēna lietošana var izraisīt auglības traucējumus, un nav ieteicama sievietēm, kuras plāno grūtniecību. Sievietēm, kurām ir grūtības palikt stāvoklī vai kurām tiek veikta auglības izmeklēšana, jāapsver ibuprofēna lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Grūtniecība
Prostaglandīnu sintēzes inhibīcija var nevēlami ietekmēt grūtniecību un/vai embrija/augļa attīstību. Epidemioloģisko pētījumu dati liecina par palielinātu spontānā aborta, sirds defektu un gastrošīzes risku pēc prostaglandīnu sintēzes inhibitora lietošanas agrīnā grūtniecības posmā. Absolūtais kardiovaskulāro defektu risks palielinās no mazāk nekā 1% līdz aptuveni 1,5%. Uzskata, ka šis risks palielinās, pieaugot devai un terapijas ilgumam. Pierādīts, ka dzīvniekiem prostaglandīnu sintēzes inhibitora ievadīšana pastiprina apaugļotās olšūnas bojāeju pirms un pēc implantācijas un embrija-augļa letalitāti. Turklāt dzīvniekiem, kuriem organoģenēzes laikā ievadīti prostaglandīnu sintēzes inhibitori, ziņots par biežāku dažādu anomāliju, arī kardiovaskulāru defektu, rašanos. Sākot no 20. grūtniecības nedēļas, Brufen putojošo granulu lietošana var izraisīt oligohidramniju, ko izraisa augļa nieru darbības traucējumi. Tas var rasties neilgi pēc ārstēšanas uzsākšanas un parasti ir atgriezenisks pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Turklāt ir saņemti ziņojumi par *ductus arteriosus* sašaurināšanos pēc ārstēšanas otrajā trimestrī, no kuriem lielākā daļa izzuda pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Tādēļ Brufen putojošās granulas nedrīkst lietot pirmajā un otrajā grūtniecības trimestrī, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Ja Brufen putojošās granulas lieto sieviete, kura plāno grūtniecību, vai arī ir pirmajā un otrajā grūtniecības trimestrī, devai jābūt pēc iespējas mazai, bet terapijas ilgumam – pēc iespējas īsam. Pēc Brufen putojošo granulu iedarbības vairākas dienas, sākot no 20. grūtniecības nedēļas, jāapsver oligohidramnija un *ductus arteriosus* sašaurināšanās pirmsdzemdību uzraudzība. Ja konstatē oligohidramniju vai *ductus arteriosus* sašaurināšanos, Brufen putojošo granulu lietošana ir jāpārtrauc.

Trešajā grūtniecības trimestrī visi prostaglandīnu sintēzes inhibitori auglim var radīt:
- kardiopulmonālu toksicitāti (priekšlaicīgu *ductus arteriosus* sašaurināšanos/slēgšanos un plaušu hipertensiju);
- nieru disfunkciju, kas var progresēt līdz nieru mazspējai ar oligohidramniju (skatīt iepriekš).

Mātei un jaundzimušajam grūtniecības beigās prostaglandīnu sintēzes inhibitori var radīt:
- iespējamu asinsteces laika pagarināšanos; anti-agregācijas iedarbība var rasties pat lietojot ļoti mazas devas;
- dzemdes kontrakciju nomākumu, kas izraisa aizkavētas vai ilgstošas dzemdības.

Ņemot vērā iepriekš minēto, ibuprofēna lietošana grūtniecības pēdējā trimestra laikā ir kontrindicēta.

Barošana ar krūti
Nelielais skaits līdz šim pieejamo pētījumu norāda, ka NPL mātes pienā izdalās ļoti mazās koncentrācijas. Ja iespējams, krūts barošanas laikā jāizvairās no NPL lietošanas.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pēc NPL lietošanas ir iespējamas tādas nevēlamas blakusparādības kā reibonis, miegainība, nogurums un redzes traucējumi. Ja tā notiek, pacienti nedrīkst vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Šo ietekmi pastiprina vienlaicīga alkohola lietošana.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Gastrointestināli traucējumi
Visbiežāk novērotās blakusparādības ir saistītas ar kuņģa-zarnu traktu. Var attīstīties peptiska čūla, perforācija vai gastrointestināla asiņošana, dažkārt letāla, īpaši gados vecākiem cilvēkiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēc ibuprofēna lietošanas ir ziņojumi par sliktu dūšu, vemšanu, caureju, meteorismu, aizcietējumiem, dispepsiju, sāpēm vēderā, melēnu, vemšanu ar asinīm, čūlainu stomatītu, gastrointestinālu asiņošanu un kolīta vai Krona slimības paasinājumu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Retāk novērots gastrīts, divpadsmitpirkstu zarnas čūla, kuņģa čūla un gastrointestināla perforācija.

Imūnās sistēmas traucējumi
Pēc NPL terapijas lietošanas ir ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām. Tās var būt: a) nespecifiskas alerģiskas reakcijas un anafilakse; b) elpceļu reaktivitāte, tostarp astma, astmas paasinājums, bronhu spazmas vai aizdusa vai (c) dažāda veida ādas reakcijas, tostarp dažāda veida izsitumi, nieze, nātrene, purpura, angioedēma un, ļoti reti – eksfoliatīvas un bulozas dermatozes (tai skaitā Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiskā epidermas nekrolīze un *erythema multiforme*).

Šādas blakusparādības, iespējami saistītas ar ibuprofēna lietošanu, norādītas pēc MedDRA biežuma iedalījuma un orgānu sistēmu klasifikācijas. Sastopamības biežums klasificēts atbilstoši sekojošam iedalījumam: ļoti bieži (≥1/10), bieži (≥1/100 līdz <1/10), retāk (≥1/1000 līdz <1/100), reti (≥1/10000 līdz <1/1000), ļoti reti (<1/10000) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmas grupa	**Sastopamības biežums**	**Blakusparādība**
Infekcijas un infestācijas	Retāk	Rinīts
	Reti	Aseptisks meningīts (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Retāk	Leikopēnija, trombocitopēnija, neitropēnija, agranulocitoze, aplastiskā anēmija un hemolītiska anēmija
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Paaugstināta jutība
	Reti	Anafilaktiska reakcija
Psihiskie traucējumi	Retāk	Bezmiegs, trauksme
	Reti	Depresija, apjukums
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Galvassāpes, reibonis
	Retāk	Parestēzija, miegainība
	Reti	Redzes nerva iekaisums
Acu bojājumi	Retāk	Redzes traucējumi
	Reti	Toksiska redzes nerva neiropātija
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk	Dzirdes traucējumi, troksnis ausīs, vertigo
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti reti	Sirds mazspēja, miokarda infarkts (skatīt arī 4.4. apakšpunktu)
	Nav zināms	Kounis sindroms
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Hipertensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Retāk	Astma, bronhu spazmas, aizdusa
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Dispepsija, caureja, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, meteorisms, aizcietējums, melēna, hematemēze, gastrointestināla asiņošana

	Retāk	Gastrīts, divpadsmitpirkstu zarnas čūla, kuņģa čūla, čūlas mutē, gastrointestināla perforācija
	Ļoti reti	Pankreatīts
	Nav zināms	Kolīta un Krona slimības paasinājums
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Retāk	Hepatīts, dzelte, patoloģiska aknu funkcija
	Reti	Aknu bojājums
	Ļoti reti	Aknu mazspēja
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Izsitumi
	Retāk	Nātrene, nieze, purpura, angioedēma, fotosensitivitātes reakcija
	Ļoti reti	Smagas nevēlamas ādas blakusparādības (SCARs) (tostarp daudzformu eritēma, eksfoliatīvs dermatīts, Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiska epidermas nekrolīze)
	Nav zināms	Zāļu izraisīta reakcija ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS sindroms), akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AĢEP)
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Retāk	Dažāda veida nefrotoksicitāte, piem., tubulointersticiāls nefrīts, nefrotiskais sindroms un nieru mazspēja
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Nogurums
	Reti	Tūska

Klīniskajos pētījumos iegūtie rezultāti liecina, ka ibuprofēna lietošana, jo īpaši lielās devās (2400 mg/dienā), var tikt saistīta ar arteriālu trombotisku traucējumu rašanās nelielu paaugstinātu risku (piemēram, miokarda infarktu vai insultu) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ibuprofēns, atgriezeniski inhibējot trombocītu agregāciju, var izraisīt asinsteces laika pagarināšanos.

Infekcijas un infestācijas
Vairumā gadījumu, kad tika ziņots par aseptisku meningītu, pacientam bija kaut kāda veida autoimūna pamatslimība (īpaši sistēmiskā sarkanā vilkēde un līdzīgas saistaudu slimības).
Ir aprakstīta ar ādas infekciju saistītu iekaisumu saasināšanās, kas sakrīt ar NPL izmantošanu.
Ja infekcijas pazīmes parādās vai pastiprinās ibuprofēna lietošanas laikā, pacientam ir ieteicams nekavējoties doties pie ārsta.

Ādas un zemādas audu bojājumi
Ārkārtējos gadījumos varicellas infekcijas laikā var rasties smagas ādas infekcijas un mīksto audu komplikācijas (skatīt arī ”Infekcijas un infestācijas”).

Saistībā ar NPL terapiju ziņots par tūsku, hipertensiju un sirds mazspēju, kā arī par čūlainā kolīta un Krona slimības paasinājumu.

Lietojot Brufen putojošās granulas, var būt pārejoša dedzināšanas sajūta mutē vai rīklē.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par

jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

4.9. Pārdozēšana

Toksicitāte
Kopumā pediatriskā populācijā vai pieaugušajiem devās, kas mazākas par 100 mg/kg, toksicitātes simptomi un pazīmes nav novērotas. Taču dažos gadījumos var būt nepieciešama atbalstoša terapija. Pediatriskā populācijā, lietojot 400 mg/kg devas un lielākas, ir novērota toksicitātes pazīmju un simptomu parādīšanās.

Simptomi
Vairumam pacientu, kuri bija lietojuši ievērojamas ibuprofēna devas, simptomi attīstās 4-6 stundu laikā.

Visbiežāk ziņotie pārdozēšanas simptomi ir slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, letarģija un miegainība. Centrālās nervu sistēmas iedarbība ir galvassāpes, troksnis ausīs, reibonis, krampji un samaņas zudums. Retāk ziņots par tādiem CNS un elpošanas sistēmas traucējumiem kā nistagms, metabolā acidoze, hipotermija, nieru darbības traucējumi, gastrointestināla asiņošana, koma, apnoja, caureja un depresija. Ir ziņots par dezorientāciju, uzbudinājumu, ģīboni un kardiovaskulāru toksicitāti, tai skaitā hipotensiju, bradikardiju un tahikardiju. Ievērojamas pārdozēšanas gadījumā iespējama nieru mazspēja un aknu bojājums. Smaga pārdozēšana parasti ir labi panesama, ja netiek lietotas citas zāles.

Ārstēšana
Ja nepieciešams, pacienti tiek ārstēti simptomātiski. Vienu stundu pēc potenciāli toksiskā daudzuma lietošanas jāapsver aktivētās ogles lietošana. Alternatīvi, pieaugušajiem vienu stundu pēc potenciāli dzīvībai bīstamas pārdozēšanas jāapsver kuņģa skalošana.
Jānodrošina laba diurēze.
Rūpīgi jānovēro nieru un aknu funkcija.
Pēc potenciāli toksiska daudzuma lietošanas pacienti jānovēro vismaz četras stundas.
Bieži vai ilgstoši krampji jāārstē ar intravenozu diazepāmu. Pacienta klīniskajam stāvoklim var būt nepieciešami citi ārstēšanas pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: nesteroīdi pretiekaisuma un pretreimatisma līdzekļi, propionskābes atvasinājumi.
ATĶ kods: M01AE01.

Ibuprofēns pieder pie nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL) grupas. Tas satur propionskābes atvasinājumu p-izobutilhidrotropo skābi ar ģenērisko nosaukumu "ibuprofēns". Ibuprofēnam ir pretiekaisuma, pretsāpju un pretdrudža iedarbība. Pretiekaisuma iedarbība ir salīdzināma ar acetilsalicilskābes (aspirīna) un indometacīna iedarbību. Ibuprofēna farmakoloģiskā iedarbība, domājams, ir saistīta ar tā spēju inhibēt prostaglandīnu sintēzi. Ibuprofēns paildzina asinsteces laiku, atgriezeniski inhibējot trombocītu agregāciju.

Eksperimentālie dati liecina, ka, vienlaikus lietojot acetilsalicilskābi un ibuprofēnu, var tikt konkurējoši inhibēta mazu acetilsalicilskābes devu iedarbība uz trombocītu agregāciju. Dažos farmakodinamiskos pētījumos ir pierādīts, ka, lietojot atsevišķas ibuprofēna 400 mg devas 8 h laikā pirms vai 30 min laikā pēc ātras darbības acetilsalicilskābes devas (81 mg) lietošanas, radās samazināta acetilsalicilskābes iedarbība uz tromboksāna veidošanos vai trombocītu agregāciju. Lai gan ir neskaidrības par šo datu ekstrapolāciju

klīniskajā situācijā, nevar izslēgt iespēju, ka ibuprofēna regulāra un ilgstoša lietošana var samazināt mazu acetilsalicilskābes devu kardioprotektīvo iedarbību. Netiek uzskatīts, ka neregulārai ibuprofēna lietošanai būtu klīniski nozīmīga ietekme (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ibuprofēns nomāc prostaglandīnu sintēzi nierēs. Pacientiem ar normālu nieru funkciju šai ietekmei nav īpašas nozīmes. Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, dekompensētu sirds vai aknu mazspēju, kā arī traucējumu gadījumā, kad ir mainīts plazmas tilpums, nomāktā prostaglandīnu sintēze var izraisīt akūtu nieru mazspēju, šķidruma aizturi un sirds mazspēju (skatīt 4.3. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās
Ibuprofēns strauji uzsūcas no gastrointestinālā trakta ar 80-90% biopieejamību. Maksimālā koncentrācija serumā tiek sasniegta 1-2 stundas pēc zāļu lietošanas. Lietojot kopā ar ēdienu, maksimālā koncentrācija serumā ir zemāka un tā tiek sasniegta daudz lēnāk nekā lietojot tukšā dūšā. Uzturs kopējo biopieejamību ievērojami neietekmē.

Izkliede
Ibuprofēns plaši saistās ar plazmas olbaltumvielām (99%). Ibuprofēnam ir mazs izkliedes tilpums, kas pieaugušajiem ir aptuveni 0,12-0,2 l/kg.

Biotransformācija
Ibuprofēns tiek strauji metabolizēts aknās ar citohromu P450, vislabāk ar CYP2C9 līdz diviem neaktīviem primārajiem metabolītiem, 2-hidroksiibuprofēnu un 3-karboksiibuprofēnu. Pēc iekšķīgas zāļu lietošanas nedaudz mazāk kā 90% iekšķīgi lietotās ibuprofēna devas var atrast urīnā kā oksidatīvos metabolītus un to glikuronāt-konjugātus. Ļoti neliela daļa ibuprofēna izdalās urīnā neizmainītā veidā.

Eliminācija
Ekskrēcija nierēs ir strauja un pilnīga. Eliminācijas pusperiods ir aptuveni 2 stundas. Ibuprofēna ekskrēcija ir praktiski pilnīga 24 stundas pēc pēdējās devas.

Īpašas pacientu grupas

Vecāka gadagājuma pacienti
Ja nepastāv nieru darbības traucējumi, starp jauniem un gados vecākiem pacientiem ir tikai mazas, klīniski nenozīmīgas izmaiņas farmakokinētiskajā profilā un ekskrēcijā urīnā.

Pediatriskā populācija
Ibuprofēna sistēmiskā iedarbība, izmantojot pēc svara pielāgotu terapeitisku dozēšanu (5 mg/kg līdz 10 mg/kg ķermeņa svara), 1 gadu veciem un vecākiem bērniem, šķiet, ir līdzīga kā pieaugušajiem. Bērniem vecumā no 3 mēnešiem līdz 2,5 gadiem, šķiet, ir lielāks ibuprofēna izkliedes tilpums (l/kg) un klīrenss (l/kg/h) nekā >2,5līdz 12 gadus veciem bērniem.

Nieru darbības traucējumi
Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem ir ziņots par palielinātu nesaistītā (S)-ibuprofēna līmeni, augstāku AUC vērtību (S)-ibuprofēnam un palielinātu enantiomēru AUC (S/R) attiecību salīdzinājumā ar veseliem kontroles grupas pacientiem.

Beigu stadijas nieru slimības pacientiem, kuriem tiek piemērota dialīze, vidējā ibuprofēna brīvā frakcija bija aptuveni 3%, salīdzinot ar 1% veseliem brīvprātīgajiem. Smagi nieru darbības traucējumi var izraisīt ibuprofēna metabolītu uzkrāšanos. Šīs ietekmes nozīmīgums nav zināms. Metabolītus var izvadīt ar hemodialīzi (skatīt 4.2., 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi
Ar alkoholismu saistīta aknu slimība ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem neizraisīja ievērojamas farmakokinētisko parametru izmaiņas.

Cirozes pacientiem ar vidējiem aknu darbības traucējumiem (punktu skaits pēc *Child Pugh* 6-10), kuri tika ārstēti ar racēmisko ibuprofēnu, tika novērots vidēji 2 reizes ilgāks pusperiods un enantiomēru AUC attiecība (S/R) bija ievērojami zemāka kā veselajai kontroles grupai, norādot uz (R)-ibuprofēna metaboliskās pārveides par aktīvo (S)-enantiomēru traucējumiem (skatīt 4.2., 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Papildus tiem, kas jau ņemti vērā šajā zāļu aprakstā, nav citu drošuma vērtēšanai svarīgu preklīnisko datu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kroskarmelozes nātrija sāls
Ābolskābe
Mikrokristāliskā celuloze
Saharīna nātrija sāls
Saharoze
Povidons
Apelsīnu aromatizētājs
Nātrija laurilsulfāts
Nātrija hidrogēnkarbonāts
Bezūdens nātrija karbonāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Termiski noslēgta paciņa, kas sastāv no papīra/polietilēna/alumīnija folijas un polietilēna laminmāta.
Iepakojuma lielumi: 10, 20, 30, 40 vai 50 paciņas.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Viatris Healthcare Limited
Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN,
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

13-0172

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. gada 15. augusts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 27. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

01/2024