

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Brufen Plus 400 mg/30 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur:

Aktīvās vielas: 400 mg ibuprofēns (*ibuprofenum*) un 30 mg kodeīna fosfāta hemihidrāts (*codeini phosphas hemihydricus*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Apraksts: baltas, iegarenas apvalkotās tabletes, apmēram 17 mm x 8 mm x 6,6 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Brufen Plus ir paredzēts vieglu un vidēji stipru sāpju simptomātiskai ārstēšanai pieaugušajiem, ja sāpes nav novērstas, izmantojot citus pretsāpju līdzekļus, piemēram, paracetamolu vai ibuprofēnu.

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).

Pieaugušajiem

Viena tablete katras 4 līdz 6 stundas. 24 stundu deva nedrīkst pārsniegt 6 tabletes (2400 mg ibuprofēna/180 mg kodeīna fosfāta hemihidrāta).

Gados vecākiem cilvēkiem

Gados vecākiem pacientiem speciāla devas pielāgošana nav nepieciešama, ja vien nav nieru vai aknu funkcijas traucējumi, paaugstinātas jutības iespējamība pret opioīdu centrālo darbību vai ir priekšdziedzera hipertrofijas simptomi. Šādos gadījumos deva jānosaka individuāli.

Pediatriskā populācija

Brufen Plus lietošana nav ieteicama bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nelielu vai vidēju nieru funkciju samazinājumu deva jā saglabā pēc iespējas zema un jā kontrolē nieru funkcija (pacientiem ar smagu nieru mazspēju skatīt 4.3. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar nelielu vai vidēju aknu funkciju samazinājumu deva jā saglabā pēc iespējas zema (pacientiem ar smagu aknu mazspēju skatīt 4.3. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Šīs zāles jālieto ēšanas laikā vai kopā ar ēdienu, lai izvairītos no kuņģa-zarnu trakta diskomforta. Ja pacientam rodas gremošanas traucējumi, pirms šo zāļu lietošanas jākonsultējas ar ārstu.

Brufen Plus tabletes jānorij, uzdzerot glāzi ūdens. Lai izvairītos no diskomforta sajūtas mutē un rīkles kairinājuma, Brufen Plus tabletes jānorij veselas. Tās nedrīkst košļāt, salauzt, sasmalcināt vai sūkāt.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Aktīva vai anamnēzē esoša recidivējoša peptiska čūla/asiņošana (divas vai vairākas atsevišķas pierādītas čūlas vai asiņošanas epizodes).

Anamnēzē esoša gastrointestināla asiņošana vai perforācija, kas saistīta ar iepriekšēju NPL lietošanu.

Brufen Plus nedrīkst lietot pacientiem, kuriem ir astma, nātrene vai alerģiska tipa reakcijas pēc acetilsalicilskābes vai citu NPL lietošanas.

Smaga astma vai elpošanas nepietiekamība.

Hronisks aizcietējums.

Smaga sirds mazspēja (NYHA IV stadija).

Smaga aknu mazspēja.

Smaga nieru mazspēja (glomerulārās filtrācijas ātrums mazāks par 30 ml/min.).

Iekaisīga zarnu slimība vai zarnu asiņošana.

Brufen Plus nedrīkst lietot pacientiem ar paaugstinātu asiņošanas tendenci.

Grūtniecības trešais trimestris.

Krūts barošanas periods (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri ir īpaši ātri CYP2D6 metabolizētāji.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīgi brīdinājumi

Piesardzība jāievēro pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem zāles, kas var palielināt čūlu veidošanās vai asiņošanas risku.

Nevēlamās blakusparādības var mazināt, lietojot mazāko efektīvo devu visīsāko laiku, kas nepieciešams simptomu kontrolei (skatīt 4.2. apakšpunktu un sadaļu "Kardiovaskulāra un cerebrovaskulāra iedarbība" tālāk).

Gados vecākiem pacientiem ir paaugstināts blakusparādību biežums pret NPL, it īpaši gastrointestināla asiņošana un perforācija, kas var būt letāla.

Gados vecākiem pacientiem kodeīns var izraisīt apjukumu un pārmērīgu sedāciju. Šo iedarbību var samazināt, lietojot zemāko efektīvo devu visīsāko laiku, kas nepieciešams simptomu kontrolei.

Brufen Plus jālieto piesardzīgi pacientiem ar hipotensiju, hipotireozi, noslieci uz krampjiem, paaugstinātu intrakraniālo spiedienu vai galvas traumu.

Brufen Plus jālieto piesardzīgi personām ar aknu, nieru vai sirds mazspēju, jo NPL lietošana vai traucēt nieru funkciju. Ierasta līdzīgu pretsāpju līdzekļu vienlaikus lietošana vēl vairāk palielina risku. Pacienti ar nieru, aknu vai sirds darbības traucējumiem ir jālieto zemākā efektīvā deva pēc iespējas īsāku laika posmu un jāveic aknu un nieru funkcijas monitorēšanu, it īpaši pacientiem, kas ir ārstēti ilgstoši (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas kopā ar alkoholu.

Pamatā esošu infekciju simptomu maskēšana

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

CYP2D6 metabolisms

Kodeīns aknās tiek metabolizēts ar enzīmu CYP2D6 līdz morfīnam, kas ir tā aktīvais metabolīts. Ja pacientam ir samazināta šī enzīma aktivitāte vai ir tā trūkums, pretsāpju iedarbība nebūs pilnīga. Aprēķini liecina, ka līdz 7% no kaukāziešu tipa populācijas varētu būt šis trūkums. Ja pacientam ir plašs vai īpaši ātrs CYP2D6 metabolisms, pastāv palielināts opioīdu toksicitātes blakusparādību risks pat parasti izrakstāmo devu lietošanas gadījumā. Šiem pacientiem kodeīns ātri pārvēršas morfīnā, kā rezultātā morfīna līmenis serumā pārsniedz sagaidāmo.

Vispārējie opioīdu toksicitātes simptomi ietver apjukumu, miegainību, seklu elpošanu, sašaurinātas zīlītes, sliktu dūšu, vemšanu, aizcietējumu un apetītes trūkumu. Smagos gadījumos var parādīties asinsrites un elpošanas nomākums, kas var būt dzīvībai bīstams un ļoti retos gadījumos – letāls.

Īpaši ātru metabolizētāju prevalences aprēķinu apkopojums dažādās populācijās:

Populācija	Prevalence %
Afrikāņu/etiopiešu	29%
Afrikāņu/amerikāņu	3,4%-6,5%
Aziātu	1,2%-2%
Kaukāziešu	3,6%-6,5%
Grieķu	6,0%
Ungāru	1,9%
Ziemeļeiropiešu	1%-2%

Fertilitāte sievietēm

Brufen Plus lietošana var ietekmēt fertilitāti sievietēm, un to nav ieteicams lietot sievietēm, kuras plāno grūtniecību. Ja sievietei ir grūtniecības palikt stāvokli vai tiek veikti izmeklējumi uz neauglību, jāapsver Brufen Plus lietošanas pārtraukšana.

Gastrointestināla asiņošana, čūlas un perforācija

Ir ziņots par gastrointestinālu asiņošanu, čūlām un perforāciju, kas var būt letāla, lietojot visus NPL jebkurā terapijas laikā ar brīdinājuma simptomiem vai bez tiem, vai iepriekšējiem nopietniem gastrointestināliem traucējumiem anamnēzē.

Gastrointestinālas asiņošanas, čūlas un perforācijas risks ir augstāks, lietojot lielākas NPL devas pacientiem, kuriem anamnēzē ir čūla, it īpaši, ja tai ir bijusi asiņošanas vai perforācijas komplikācija (skatīt 4.3. apakšpunktu) un gados vecākiem cilvēkiem. Šādiem pacientiem terapija jāuzsāk ar pēc iespējas mazāku devu.

Šādiem pacientiem, kā arī pacientiem, kuriem nepieciešams vienlaicīgi lietot zemas acetilsalicilskābes devas vai citas zāles, kas var palielināt gastrointestinālu risku, jāapsver kombinēta terapija ar aizsarglīdzekļiem (piemēram, mizoprostolu vai protonu sūkņa inhibitoriem) (skatīt tālāk un 4.5. apakšpunktu).

Jāizvairās no vienlaicīgas ibuprofēna un citu NPL, tai skaitā selektīvo ciklooksigenāzes-2 inhibitoru (Cox-2) lietošanas, jo palielinās čūlu veidošanās un asiņošanas risks (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacienti, kuriem anamnēzē ir gastrointestināla slimība, it īpaši gados vecākiem pacientiem, jāziņo par netipiskiem abdomināliem simptomiem (it īpaši gastrointestinālu asiņošanu), īpaši terapijas sākumposmā.

Piesardzība jāievēro pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem zāles, kas var izraisīt čūlu veidošanos vai asiņošanas risku, piemēram, perorāli kortikosteroīdi, tādi antikoagulanti kā varfarīns, selektīvie serotonīnatpakaļsaistes inhibitori vai tādi antitrombocitāri līdzekļi kā acetilsalicilskābe (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ja rodas čūla vai asiņošana, jāpārtrauc Brufen Plus lietošana.

NPL jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem anamnēzē ir gastrointestinālas slimības (piemēram, čūlainais kolīts un Krona slimība), jo šie stāvokļi var saasināties (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Kodeīns jālieto piesardzīgi pacientiem ar žultsceļu slimībām, tai skaitā akūtu pankreatītu, jo kodeīns var izraisīt Oddi sfinktera spazmas un samazināt žultspūšļa un aizkuņģa dziedzera sekrēciju.

Kardiovaskulāra un cerebrovaskulāra iedarbība

Pacienti, kuriem anamnēzē ir hipertensija un/vai viegla vai vidēji smaga sastrēguma sirds mazspēja, ir nepieciešama atbilstoša uzraudzība un konsultācijas, jo saistībā ar NPL terapiju tiek ziņots par šķidruma aizturi, hipertensiju 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 nelielā mērā liecina, ka ibuprofēns mazās devās (piem., ≤ 1200 mg/dienā) būtu saistāms ar arteriālu trombotisku traucējumu rašanās paaugstinātu risku.

Pacienti 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).

Respiratora iedarbība

Brufen Plus jālieto piesardzīgi pacientiem ar anamnēzē esošu bronhiālo astmu, hronisku rinītu vai alerģiskām slimībām, piemēram, bronhu spazmas, nātrene vai angioedēma saistībā ar kodeīnu un ibuprofēnu, ko tas satur. Ibuprofēns var izraisīt astmas simptomus, it īpaši personām ar paaugstinātu jutību pret acetilsalicilskābi. Tāpat kā citi opioīdi, kodeīns var izraisīt elpošanas nomākumu. Iedarbība var būt robežās no viegliem simptomiem līdz dzīvībai bīstamām plaušu spazmām.

Opioīdu lietošanas traucējumi (ļauņprātīga lietošana un atkarība)

Atkārtoti lietojot opioīdus, piemēram, kodeīnu, var rasties tolerance, fiziska un psiholoģiska atkarība un opioīdu lietošanas traucējumi (OLT). Brufen Plus ļauņprātīga vai tīša nepareiza lietošana var izraisīt pārdozēšanu un/vai nāvi. Ilgtermiņa lietošanas laikā var attīstīties fiziska atkarība, un var attīstīties arī krusteniskā tolerance pret citiem opioīdiem. Ņemot vērā potenciālo fiziskās atkarības veidošanos pret kodeīnu, ilgtermiņa lietošana nav ieteicama.

Saistībā ar ļauņprātīgu lietošanu un atkarību no kodeīna/ibuprofēna kombinācijām ir ziņots par būtiskiem klīniskajiem iznākumiem, tostarp nāves gadījumiem, īpaši tad, ja šīs zāles lieto ilgstoši lielākās devās nekā ieteicamās. Tie ietvēra ziņojumus par kuņģa-zarnu trakta perforāciju, kuņģa-zarnu trakta asiņošanu, smagu anēmiju, nieru mazspēju, nieru tubulāro acidozi un smagu hipokaliēmiju, kas saistīta ar ibuprofēna sastāvdaļu.

Pacienti jāinformē par OLT riskiem un pazīmēm, kā arī būtiskajiem klīniskajiem iznākumiem. Ja šīs pazīmes parādās, pacientiem jāiesaka sazināties ar ārstu.

Pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas var parādīties atcelšanas simptomi, piemēram, nemiers un uzbudināmība.

Piesardzība jāievēro pacientiem ar ķīmisku vielu atkarību anamnēzē.

Piesardzība jāievēro pacientiem ar atkarības traucējumiem.

Aizcietējums

Hroniska opioīdu, tai skaitā kodeīna lietošana var izraisīt vai saasināt hronisku aizcietējumu, jo, lai gan ir izstrādāts opioīdu iedarbības tolerances līmenis uz zarnu kustību, pacienti, kuri lieto opioīdus hroniska stāvokļa ārstēšanai, turpina ciest no aizcietējuma.

Vienlaicīga lietošana ar sedatīvām zālēm

Opioīdus saturošu zāļu (piemēram, kodeīns) vienlaicīga lietošana kopā ar sedatīvām zālēm, piemēram, benzodiazepīniem vai ar tām saistītām zālēm, var izraisīt sedāciju, elpošanas nomākumu, komu un nāvi. Šo risku dēļ nozīmēšana vienlaicīgi ar šīm nomierinošajām zālēm jāveic tikai pacientiem, kuriem nav alternatīvas ārstēšanas iespējas. Ja tiek pieņemts lēmums parakstīt opioīdus saturošas zāles (piemēram, kodeīns) vienlaikus ar sedatīvām zālēm, jālieto mazākā efektīvā deva, un ārstēšanas ilgumam jābūt pēc iespējas īsākam.

Rūpīgi jāseko līdzi pacientu elpošanas nomākuma un sedācijas pazīmēm un simptomiem. Tādēļ ir stingri ieteicams informēt pacientus un viņu aprūpētājus par šiem simptomiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Dermatoloģiska iedarbība

Ļoti reti saistībā ar NPL lietošanu tiek ziņots par smagām ādas reakcijām, tai skaitā eksfoliatīvu dermatītu, Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisko epidermas nekrolīzi, dažas no tām ir bijušas letālas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šķiet, ka augstāks šo reakciju risks ir terapijas sākumposmā. Vairumā gadījumu reakcija sākas pirmajā terapijas mēnesī. Saistībā ar ibuprofēnu saturošām zālēm ir ziņots par akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi (AGEP). Brufen Plus lietošana jāpārtrauc pēc pirmo ādas izsitumu, gļotādas bojājumu vai citu paaugstinātas jutības simptomu rašanās.

Iedarbība uz nierēm

Nieru darbības traucējumi, jo var pasliktināties nieru darbība (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu).

Jāievēro piesardzība, uzsākot ibuprofēna terapiju pacientiem ar ievērojamu dehidratāciju.

Tāpat kā citu NPL gadījumā ibuprofēna ilgstoša lietošana var izraisīt papillāru nieru nekrozi un citas patoloģiskas nieru izmaiņas. Nieru toksicitāte ir attīstījusies arī pacientiem, kuru nieru prostaglandīniem ir kompensējoša nozīme normālas nieru perfūzijas nodrošināšanā. Šādiem pacientiem NPL lietošana var izraisīt no devas atkarīgu prostaglandīnu veidošanās samazināšanos un sekundāri – nieru asinsrites samazināšanos, kas var izraisīt nieru mazspēju. Vislielākais šādu reakciju risks ir pacientiem, kuriem ir nieru funkcijas traucējumi, sirds mazspēja, aknu disfunkcija, kuri lieto diurētiskus līdzekļus un ACE inhibitorus un gados vecākiem pacientiem. NPL lietošanas pārtraukšanai parasti seko atveseļošanās līdz stāvoklim, kāds bija pirms terapijas.

Ir ziņots par smagu hipokaliēmiju un nieru tubulāro acidozi, lietojot ilgstoši ibuprofēnu lielākās devās nekā ieteicamās. Lietojot kodeīnu/ibuprofēnu, risks palielinās, jo pacienti var kļūt atkarīgi no kodeīna sastāvdaļas (skatīt brīdinājumu par opioīdu lietošanas traucējumiem 4.8. un 4.9. apakšpunktā).

Pazīmes un simptomi ietvēra samazinātu apziņas līmeni un vispārēju vājumu. Pacientiem ar neizskaidrojamu hipokaliēmiju un metabolisko acidozi jāapsver ibuprofēna izraisīta nieru tubulārā acidoze.

Hematoloģiska iedarbība

Ibuprofēns tāpat kā citi NPL var nomākt trombocītu agregāciju un ir pierādīts, ka tas pagarina asiņošanas laiku veseliem cilvēkiem.

Brufen Plus jālieto piesardzīgi pacientiem, kuri saņem antikoagulantu terapiju. Kombinētās terapijas pirmajās dienās protrombīna laiks jākontrolē katru dienu.

Aseptisks meningīts

Retos gadījumos pacientiem, kuri saņem ibuprofēnu, ir novērots aseptisks meningīts. Lai gan iespējams, ka tas biežāk attīstās pacientiem ar sistēmisko sarkano vilkēdi un ar to saistītām saistaudu slimībām, par to ir ziņots pacientiem bez hroniskas pamatslimības.

Informācija par palīgvielām

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Piesardzība jāievēro pacientiem, kuri tiek ārstēti ar jebkurām no sekojošām zālēm, jo dažiem pacientiem ir ziņots par mijiedarbību.

Diurētikas, bēta blokatori, AKE inhibitori un angiotensīna II antagonisti: NPL var samazināt diurētiku, bēta blokatoru un citu antihipertensīvo līdzekļu hipotensīvo efektu. Diurētikas var palielināt NPL nefrotoksicitātes risku. Dažiem pacientiem ar traucētu nieru funkciju (piemēram, dehidratētiem pacientiem vai gados vecākiem pacientiem ar traucētu nieru funkciju) vienlaikus AKE inhibitoru, bēta blokatoru vai angiotensīna II antagonistu un ciklooksigenāzes inhibitoru lietošana var izraisīt tālāku nieru funkcijas pasliktināšanos, ieskaitot iespējamu akūtu nieru mazspēju, kas parasti ir atgriezeniska. Tādēļ NPL un AKE inhibitoru, bēta blokatoru vai angiotensīna II antagonistu kombinācija jālieto piesardzīgi, īpaši gados vecākiem cilvēkiem. Pacientiem jābūt adekvāti hidratētiem, un jāapsver nieru funkcijas uzraudzība pēc vienlaicīgas terapijas uzsākšanas un periodiski pēc tam.

Ibuprofēnu saturošas zāles nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citām zālēm, kas palielina gastrointestinālas asiņošanas risku.

Antikoagulantu: NPL var pastiprināt antikoagulantu, piemēram, varfarīna ietekmi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Antitrombotiski līdzekļi: papildus trombocītu funkcijas nomākuma dēļ NPL nedrīkst kombinēt ar tādiem antitrombotiskiem līdzekļiem kā tiklopidīns. Paaugstināts gastrointestinālas asiņošanas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SSAI): gan SSAI, gan NPL palielina asiņošanas risku, piemēram, kuņģa-zarnu traktā. Kombinētās terapijas gadījumā, šis risks ir palielināts (skatīt 4.4. apakšpunktu). Iespējams, ka mehānisms ir saistīts ar samazināto serotonīna atpakaļsaistīšanos trombocītos.

Metotreksāts: NPL, tai skaitā ibuprofēns, var nomākt metotreksāta tubulāro sekrēciju un samazināt tā klīrensu.

Aminoglikozīdi: NPL var samazināt aminoglikozīdu elimināciju.

Sirds glikozīdi: NPL var pastiprināt sirds mazspēju, samazināt glomerulārās filtrācijas ātrumu un palielināt sirds glikozīdu līmeni plazmā.

Digoksīns: ibuprofēns kavē digoksīna nieru klīrensu, kā rezultātā palielinās digoksīna koncentrācija serumā.

Litiji: ibuprofēns samazina litija nieru klīrensu, kā rezultātā palielinās litija koncentrācija plazmā.

Ciklosporīns un takrolīms: tā kā ibuprofēns samazina nieru asinsriti, var pastiprināties nieru toksicitāte.

Kortikosteroīdi: NPL lietošanas gadījumā palielinās gastrointestinālas čūlu veidošanās un asiņošanas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Holestiramīns: vienlaicīga ibuprofēna un holestiramīna lietošana var samazināt ibuprofēna uzsūkšanos kuņģa-zarnu traktā, taču klīniskā nozīme nav zināma.

Ginkgo biloba ekstrakts: vienlaicīga lietošana kopā ar ibuprofēnu var palielināt ar NPL saistīto asiņošanas risku.

Mifepristons: NPL antiprostaglandīnu īpašību dēļ teorētiski var rasties zāļu efektivitātes samazināšanās. Ierobežoti pierādījumi liecina, ka NPL lietošana vienā dienā ar prostaglandīniem nemazina ne mifepristona, ne prostaglandīnu ietekmi uz dzemdes kakla gatavību vai dzemdes kontraktilitāti un nesamazina grūtniecības medicīniskas pārtraukšanas klīnisko efektivitāti.

Monoamīnoksidāzes inhibitori: opiātu agonisti var pastiprināt monoamīnoksidāzes inhibitoru darbību. Palielināts centrālās nervu sistēmas un respiratorā nomākuma risks.

CYP2D6 inhibitori: CYP2D6 inhibitori (piemēram, hinidīns, fluoksetīns) samazina morfīna veidošanos no kodeīna. Kodeīna pretsāpju iedarbība var būt būtiski samazināta.

Hinolona grupas antibiotikas: pētījumu ar dzīvniekiem dati liecina, ka NPL var palielināt krampju, kas saistīts ar hinolona grupas antibiotikām, risku. Pacienti, kuri lieto NPL un hinolona grupas antibiotikas, var būt palielināts krampju attīstīšanās risks.

Sulfonilurīnvielas atvasinājumi: NPL var pastiprināt sulfonilurīnvielas atvasinājumu zāļu iedarbību. Ir bijuši reti ziņojumi par hipoglikēmiju pacientiem, kuri lieto sulfonilurīnvielas atvasinājumus saturošas zāles un ibuprofēnu.

Zidovudīns: ja NPL lieto kopā ar zidovudīnu, paaugstinās hematoksicitātes risks. Ir pierādījumi par paaugstinātu hemartrozes un hematomu risku HIV(+) hemofilijas pacientiem, kuri saņem terapiju ar zidovudīnu un ibuprofēnu.

CYP2C9 inhibitori: vienlaicīga ibuprofēna un CYP2C9 inhibitoru lietošana var palielināt ibuprofēna iedarbību (CYP2C9 substrāts). Pētījumā ar vorikonazolu un flukonazolu (CYP2C9 inhibitori) tika pierādīta palielināta S(+)-ibuprofēna iedarbība par apmēram 80 līdz 100%. Jāapsver ibuprofēna devas samazināšana, ja spēcīgus CYP2C9 inhibitorus lieto vienlaikus, it īpaši, ja lielas ibuprofēna devas tiek lietotas vai nu ar vorikonazolu, vai flukonazolu.

Centrālās nervu sistēmas depresanti: kodeīns var pastiprināt CNS depresantu (citi opioīdi, antihistamīni, prettrauksmes līdzekļi, sedatīvi līdzekļi, miega līdzekļi, antipsihotiski līdzekļi, neiroleptiski līdzekļi, tai skaitā alkohols) iedarbību.

Sedatīvas zāles, piemēram, benzodiazepīni vai ar tām saistītas zālēs

Papildus CNS nomācošā efekta dēļ, opioīdus saturošu zāļu (piemēram, kodeīns) vienlaicīga lietošana kopā ar sedatīvām zālēm, piemēram, benzodiazepīniem vai ar tām saistītām zālēm, palielina sedācijas, elpošanas nomākuma, komas un nāves risku. Deva un vienlaicīgas lietošanas ilgums ir jāierobežo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Antiholīnērgiskas vielas: ja opioīdu pretsāpju līdzekļus tai skaitā kodeīnu lieto vienlaicīgi ar antiholīnērgiskām vielām vai citām zālēm ar antiholīnērgisku darbību, var palielināties urīna aiztures un/vai smaga aizcietējuma risks, kas var izraisīt paralītisku zarnu nosprostošumu.

Alkohols: var palielināt kodeīna depresīvo iedarbību.

COX-2 inhibitori un citi NPL: iespējamās papildinošās iedarbības dēļ jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas kopā ar citiem NPL, tai skaitā selektīviem ciklooksigenāzes -2 inhibitoriem.

Acetilsalicilskābe:

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).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Ibuprofēna lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama, jo šo zāļu drošums nav noteikts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Grūtniecība

Prostaglandīnu sintēzes nomākums var negatīvi ietekmēt grūtniecību un/vai embrija/augļa attīstību. Epidemioloģisko pētījumu dati liecina, ka pēc prostaglandīnu sintēzes inhibitoru lietošanas agrīnā grūtniecības perioda laikā palielinās spontāna aborta, sirds defektu un gastrošizes risks.

Kardiovaskulāro defektu absolūtais risks bija palielināts no mazāk kā 1% līdz aptuveni 1,5%.

Domājams, ka šis risks palielinās līdz ar devu un terapijas ilgumu.

Ir pierādīts, ka dzīvniekiem prostaglandīnu sintēzes inhibitoru lietošanas rezultātā palielinās embrija bojāeja pirms un pēc implantācijas, kā arī palielinās embrija/augļa letalitāte. Turklāt, ir ziņots, ka dzīvniekiem prostaglandīnu sintēzes inhibitoru lietošana organoģenēzes perioda laikā palielina dažādu defektu, tai skaitā kardiovaskulāru sastopamību.

Sākot no 20. grūtniecības nedēļas, Brufen Plus lietošana var izraisīt oligohidramniju, kas rodas augļa nieru darbības traucējumu rezultātā. 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 pirmajā un otrajā grūtniecības trimestrī Brufen Plus būtu jālieto tikai tad, ja tas ir absolūti nepieciešams. Ja Brufen Plus lieto sievietē, kura plāno grūtniecību vai kura ir pirmajā vai otrajā grūtniecības trimestrī, devai jābūt iespējami mazākajai un ārstēšanas periodam – iespējami īsākam. Lietojot Brufen Plus vairākas dienas, sākot no 20. grūtniecības nedēļas, ir jāapsver pirmsdzemdību uzraudzība attiecībā uz oligohidramniju un *ductus arteriosus* sašaurināšanos. Brufen Plus lietošana jāpārtrauc, ja konstatē oligohidramniju vai *ductus arteriosus* sašaurināšanos.

Grūtniecības trešajā trimestrī visi prostaglandīnu inhibitori var izraisīt auglim:

- kardiopulmonālu toksicitāti (ar priekšlaicīgu *ductus arteriosus* sašaurināšanos/slēgšanos un plaušu hipertensiju),
- nieru darbības traucējumus (skatīt iepriekš), kas var progresēt līdz nieru mazspējai, un tādējādi samazināt amnija šķidruma daudzumu,

mātei un jaundzimušajam grūtniecības beigās:

- pagarināt asins tecēšanas laiku (antiagregācijas efekts, kas var rasties pat pie ļoti mazām devām),
- nomākt dzemdes kontrakcijas, kas var izraisīt aizkavētas vai ilgstošas dzemdības.

Kodeīns var pagarināt dzemdības. Lielu kodeīna devu lietošana īsi pirms dzemdībām var izraisīt jaundzimušā elpošanas nomākumu. Nav ieteicams to lieto dzemdību laikā, ja bērns tiek gaidīts priekšlaicīgi. Opioīdu pretsāpju līdzekļi šķērso placentāro barjeru. Gadījumā, ja kodeīnu saturošas zāles tiek lietotas dienas pirms dzemdībām, kodeīns jaundzimušajam var izraisīt zāļu lietošanas pārtraukšanas sindromu. Tādēļ ir ieteicams stingri uzraudzīt jaundzimušo, kura māte ir lietojusi opioīdus dzemdību laikā (ja elpošanas nomākums ir izteikts, var būt nepieciešama naloksone lietošana).

Līdz ar to, Brufen Plus lietošana ir kontrindicēta grūtniecības trešajā trimestrī (skatīt 4.3. un 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Gan ibuprofēns, gan kodeīns izdalās mātes pienā. Kodeīnu nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Parastu terapeitisko devu lietošanas gadījumā kodeīns un tā aktīvais metabolīts var būt mātes pienā ļoti mazā daudzumā un ir maz ticams, ka tas negatīvi ietekmēs zīdāmo bērnu. Tomēr, ja paciente pieder pie īpaši ātrajiem CYP2D6 metabolizētājiem, mātes pienā var būt augstāks aktīvā metabolīta, morfīna, līmenis, un ļoti retos gadījumos tas var izraisīt opioīdu toksicitātes simptomus bērnam, kas var būt letāli.

Fertilitāte

Ibuprofēna lietošana var pasliktināt fertilitāti, un nav ieteicama sievietēm, kuras plāno grūtniecību. Sievietēm, kurām ir grūtības ar grūtniecības iestāšanos vai kurām tiek veikta neauglības izmeklēšana, jāapsver ibuprofēna lietošanas pārtraukšana.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pēc NPL lietošanas ir iespējamās tādas nevēlamās blakusparādības kā reibonis, miegainība, nogurums un redzes traucējumi. Kodeīna dēļ var attīstīties sedācija ar izmainītu reakcijas laiku. Ja tā notiek, pacients nedrīkst vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Gastrointestināli traucējumi

Visbiežāk novērotās blakusparādības ir gastrointestināli traucējumi. Peptiskas čūlas, perforācija vai gastrointestināla asiņošana, dažkārt letāla, īpaši var attīstīties gados vecākiem cilvēkiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēc lietošanas ir ziņots par sliktu dūšu, vemšanu, caureju, meteorismu, aizcietējumu, dispepsiju, sāpēm vēderā, melēnu, hematēmēzi, čūlainu stomatītu, kolīta un Krona slimības paasinājumu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Retāk ir novērots gastrīts.

Imūnās sistēmas traucējumi

Ir saņemti ziņojumi par paaugstinātas jutības reakcijām pēc NPL terapijas. Tās var būt: (a) nespecifiskas alerģiskas reakcijas un anafilakse; (b) elpceļu reaktivitāte, kas ietver astmu, astmas saasinājumu, bronhu spazmas vai aizdusu; vai (c) dažādi ādas bojājumi, tai skaitā dažāda veida izsitumi, nieze, nātrene, purpura, angioedēma un daudz retāk – ekzfoliatīvas un bullozas dermatozes (tai skaitā Stīvensa Džonsona sindroms, toksiskā epidermas nekrolīze un *erythema multiforme*).

Infekcijas un infestācijas

Ir aprakstīta ar ādas infekciju saistītu iekaisumu saasināšanās (piemēram, nekrotizējoša fascīta attīstība), kas sakrīt ar NPL izmantošanu. Ja infekcijas pazīmes parādās vai pastiprinās ibuprofēna lietošanas laikā, pacientam ir ieteicams nekavējoties doties pie ārsta.

Blakusparādības, kas vismaz iespējami saistītas ar ibuprofēnu, ir atspoguļotas pēc MedDRA biežuma iedalījuma un orgānu sistēmas klases. Tiek izmantots šāds biežuma iedalījums: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Ibuprofēna blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Retāk	Rinīts
	Reti	Aseptisks meningīts
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Retāk	Leikopēnija, trombocitopēnija, agranulocitoze, aplastiska anēmija un hemolītiska anēmija
Imūnās sistēmas traucējumi	Reti	Anafilaktiska reakcija

Psihiskie traucējumi	Retāk	Bezmiegs, nemiers
	Reti	Depresija, apjukuma stāvoklis
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
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, asiņošana kuņģa-zarnu traktā
	Retāk	Gastrīts, divpadsmitpirkstu zarnas čūla, kuņģa čūla, čūlas mutē, kuņģa-zarnu trakta perforācija
	Ļoti reti	Pankreatīts
	Nav zināms	Kolīts un Krona slimība
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 reakcijas
	Ļoti reti	Bullozas dermatozes, tai skaitā Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiskā epidermas nekrolīze un <i>erythema multiforme</i>
	Nav zināms	Zāļu izraisīta reakcija ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS sindroms), akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP)
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Retāk	Tubulointerstiāls nefrīts, nefrotiskais sindroms un nieru mazspēja
	Nav zināms	Nieru tubulārā acidoze ¹
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Nogurums
	Reti	Tūska
Sirds funkcijas traucējumi	Nav zināms	Sirds mazspēja, miokarda infarkts
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Nav zināms	Hipertensija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Nav zināms	Hipokaliēmija ¹

¹ Pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par nieru tubulāro acidozi un hipokaliēmiju, kas parasti rodas pēc ibuprofēna sastāvdaļas ilgstošas lietošanas lielākās devās nekā ieteicamās kodeīna sastāvdaļas atkarības dēļ.

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).

Dažkārt gastrointestinālas čūlas, perforācija vai asiņošana var būt letāla, it īpaši gados vecākiem cilvēkiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Atgriezeniskas trombocītu agregācijas rezultātā ibuprofēns var izraisīt asiņošanas laika pagarināšanos.

Vairumā gadījumu, kad tika ziņots par aseptisku meningītu, kā pamatslimība ir bijusi autoimūna slimība (it īpaši sistēmiskā sarkanā vilkēde un ar to saistītas saistaudu slimības).

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

Opioīdu blakusparādības

Kodeīnam var būt opioīdiem tipiskas blakusparādības. Šo simptomu klātbūtne un smaguma pakāpe ir atkarīga no lietotās devas, terapijas ilguma un individuālas jutības. Blakusparādības ietver:

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Bronhu spazmas, elpošanas nomākums

Psihiskie traucējumi

Apjukums

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: reibonis, sedācija un miegainība, miegainums, astēnija

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: aizcietējumi, slikta dūša un vemšana

Imūnās sistēmas traucējumi

Izsitumi, nātrene, alerģiskas reakcijas

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Urīna aizture

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Var attīstīties atkarība un tolerance, it īpaši saistībā ar kodeīna lietošanu ilgtermiņā un lielā daudzumā. Kodeīna atkarības attīstīšanās risks salīdzinājumā ar morfinu ir zems, taču neskatoties uz to, šī iespējamība tomēr ir jāņem vērā.

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

4.9. Pārdozēšana

Ibuprofēns

Toksicitāte

Toksicitātes pazīmes un simptomi nav novēroti, lietojot zāles bērniem un pieaugušajiem devās zem 100 mg/kg. Taču dažos gadījumos var būt nepieciešama atbalstoša terapija. Bērniem ir novērotas toksicitātes pazīmes un simptomi pēc 400 mg/kg vai lielākas devas lietošanas.

Simptomi

Vairumam pacientu pēc ievērojama ibuprofēna daudzuma lietošanas simptomi izpaužas 4-6 stundu laikā.

Visbiežāk ziņotie ibuprofēna pārdozēšanas simptomi ir: slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, letargija un miegainība. CNS iedarbība ietver galvassāpes, troksni ausīs, reiboni, krampjus un samaņas zudumu. Reti tiek ziņots arī par nistagmu, metabolo acidozi, hipotermiju, nieru darbības traucējumiem, gastrointestinālu asiņošanu, komu, elpošanas apstāšanos un CNS vai elpošanas nomākumu. Ir ziņots par kardiovaskulāru toksicitāti, tai skaitā hipotensiju, bradikardiju un tahikardiju.

Smagas saindēšanās gadījumā var rasties metaboliskā acidoze, un protrombīna laiks/INR var būt pagarināts, iespējams, traucējot cirkulējošo asinsreces faktoru darbību. Var rasties akūta nieru mazspēja un aknu bojājumi.

Ilgstoša lietošana devās, kas pārsniedz ieteicamās, var izraisīt smagu hipokaliēmiju un nieru tubulāro acidozi. Simptomi var ietvert samazinātu apziņas līmeni un vispārēju vājumu (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Kodeīns

Simptomi, par ko ziņots akūtas kodeīna pārdozēšanas gadījumā, ir: tīksmināšanās, nemiers, miegainība, miegainums, galvassāpes, krampji, asinsspiediena izmaiņas, aritmija, tahikardija, izsitumi, mioze, sausa mute, gastrointestināli traucējumi, slikta dūša, vemšana, nieze, ataksija un ādas tūska. Ir ziņots arī par elpošanas mazspēju un dažiem letāliem gadījumiem.

Ārstēšana

Brufen Plus tablešu pārdozēšanas ārstēšana pamatojas uz vispārējiem ārstēšanas principiem par saindēšanās gadījumiem ar zālēm un aktivētās ogles izmantošanu. Ja uzņemta ibuprofēna daudzums iepriekšējās stundas laikā pārsniedz 400 mg/kg, ieteicama kuņģa iztukšošana, kam seko atbalsta pasākumi. Ja nepieciešams, jākorrigē elektrolītu līdzsvars serumā. Ibuprofēna pārdozēšanas gadījumā nav specifiska antidota. Kodeīna pārdozēšanas gadījumā var lietot naloksonu parenterāli saistībā ar atdzīvināšanas pasākumiem, ja ir attīstījies smags elpošanas un/vai kardiovaskulārs nomākums. Lai iegūtu sīkāku informāciju, konsultējieties vietējā toksikoloģijas centrā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Opioīdi kombinācijā ar ne-opioīdu pretsāpju līdzekļiem, ATĶ kods: N02AJ08

Ibuprofēns ir propionskābes atvasinājums ar pretsāpju, pretdrudža un pretiekaisuma iedarbību. Tiek uzskatīts, ka tas darbojas perifēri, nomācot prostaglandīnu sintēzi un ietekmējot sāpju ķīmiskos neirotransmiterus.

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).

Kodeīns ir vājš centrālas darbības pretsāpju līdzeklis. Kodeīna iedarbība izpaužas caur μ opioīdu receptoriem, lai gan kodeīnam pret tiem ir zema tieksme, un tā pretsāpju darbība ir saistīta ar tā pārveidošanos par morfīnu. Apmēram 10% kodeīna metabolizējas par morfīnu. Kodeīns izdala histamīnu daudz spēcīgāk nekā morfīns.

Ir pierādīts, ka kodeīns, īpaši, kombinācijā ar citiem pretsāpju līdzekļiem, piemēram, paracetamolu ir efektīvs akūtu nociceptīvu sāpju gadījumā.

Ibuprofēna un morfīna dažādie darbības mehānismi ļauj uzlabot pretsāpju iedarbību, lietojot tos kombinācijā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Ibuprofēns ir racemāts, un tā iedarbība pamatojas uz S(+)-izomēru.

Uzsūkšanās

Ibuprofēns strauji uzsūcas no kuņģa-zarnu trakta ar 89-90% biopieejamību. Brufen Plus lietojot pēc maltītes ar lielu tauku saturu, maksimālā koncentrācija serumā tiek sasniegta 2 stundās (vidējais lielums).

Kodeīns un tā sāļi uzsūcas no kuņģa-zarnu trakta, un tiek ziņots, ka ir arī rektāla uzsūkšanās. Brufen Plus lietojot iekšķīgi pēc maltītes ar lielu tauku saturu, kodeīna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta apmēram 1,75 stundās (vidējais lielums).

Salīdzinoši Brufen Plus mijiedarbības un biopieejamības klīniskie pētījumi pierāda, ka ibuprofēna un kodeīna zāļu kombinācijai ir tāda pati biopieejamība kā atsevišķām aktīvajām vielām. Šie pētījumi pierāda, ka divu aktīvo vielu kombinācijas farmakokinētika un biopieejamība nemaina to individuālo farmakokinētiku un biopieejamību.

Izkliede

Ibuprofēns plaši saistās ar plazmas olbaltumvielām (99%). Pieaugušajiem ibuprofēna izklijes tilpums ir neliels, apmēram 0,12-0,2 l/kg.

Kodeīns maz saistās ar plazmas olbaltumvielām (7-25%). Tā vidējais izklijes tilpums ir 2,6 l/kg, kas liecina par plašu izklijedi audos. Kodeīns šķērso hematoencefālisko barjeru. Koncentrācija plazmā nekorelē ar koncentrāciju smadzenēs vai sāpju atvieglojumu.

Biotransformācija

Ibuprofēns tiek strauji metabolizēts aknās ar P450 citohroma starpniecību (galvenokārt ar CYP2C9) par diviem primāri neaktīviem metabolītiem, 2-hidroksibuprofēnu un 3-karbokibuprofēnu. Pēc iekšķīgas zāļu lietošanas nedaudz mazāk kā 90% no ibuprofēna devas nonāk urīnā kā oksidatīvi metabolīti un to glikuronātkonjugāti. Ļoti neliels ibuprofēna daudzums tiek izvadīts ar urīnu neizmainītā veidā.

Kodeīns tiek metabolizēts aknās. Galvenais ceļš ir N-glikuronidācija. O-demetilācija par morfīnā notiek ar CYP2D6 starpniecību un N-demetilācija par norkodeīnu – ar CYP3A4 starpniecību. Citi metabolīti ir normorfīns un hidrokodeīns.

Eliminācija

Ibuprofēna ekskrēcija caur nierēm ir ātra un pilnīga. Eliminācijas pusperiods ir apmēram 2 stundas. Ibuprofēna ekskrēcija ir praktiski pabeigta 24 stundas pēc pēdējās devas lietošanas.

Kodeīns un tā metabolīti gandrīz tikai tiek izdalīti caur nierēm, galvenokārt saistībā ar glikuronskābi. Tiek ziņots, ka plazmas pusperiods ir 3-4 stundas pēc iekšķīgas vai intramuskulāras lietošanas.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Ja nav nieru darbības traucējumu, starp jaunākiem un vecākiem cilvēkiem pastāv tikai nelielas klīniski nebūtiskas atšķirības ibuprofēna farmakokinētikas profilā un eliminācijā ar urīnu.

Šķiet, ka kodeīna klīniskā efektivitāte nemainās līdz ar vecumu. Taču gados vecāki cilvēki ir vairāk pakļauti noteiktām blakusparādībām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citas īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacienti ar viegliem nieru darbības traucējumiem salīdzinājumā ar veselīgiem kontroles grupas pacientiem ir ziņots par palielinātu nesaistīto (S)-ibuprofēna daudzumu, augstāku (S)-ibuprofēna AUC lielumu un palielinātu enantiomērisko AUC (S/R) attiecību.

Pacientiem ar nieru slimību gala stadijā, kuri saņem dialīzi, ibuprofēna vidējā brīvā frakcija bija apmēram 3% salīdzinājumā ar 1% veseliem brīvprātīgajiem. Smagi nieru funkcijas traucējumi var izraisīt ibuprofēna metabolītu uzkrāšanos. Šīs iedarbības nozīmīgums nav zināms. Metabolītus var izdalīt ar hemodialīzes palīdzību (skatīt 4.2., 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar nieru slimību gala stadijā, kuri saņem dialīzi, kodeīna pusperiods pagarinājās līdz apmēram 13 stundām, salīdzinājumā ar apmēram 4 stundām veseliem brīvprātīgajiem bez ietekmes uz farmakodinamiku. Smagi nieru funkcijas traucējumi var izraisīt kodeīna un tā metabolītu uzkrāšanos. Glikuronīdu metabolītus var izdalīt hemodialīzes ceļā.

Aknu darbības traucējumi

Alkoholisma izraisīta aknu slimība ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem neizraisa būtiskas izmaiņas farmakokinētikas parametros.

Pacientiem ar cirozi un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (Child Pugh skala 6-10), kas tiek ārstēti ar racēmisku ibuprofēnu, tika novērota apmēram divkārtšā pusperioda pagarināšanās un enantiomēriskā (S/R) AUC attiecība tiem bija būtiski zemāka salīdzinājumā ar veseliem kontroles grupas pacientiem, kas liecina par (R)-ibuprofēna metabolās pārvēršanās traucējumiem par aktīvo (S)-enantiomēru (skatīt 4.2., 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Nav pieejami pētījumi par kodeīna lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, tādēļ šai populācijai farmakokinētika nav zināma. Tā kā pacientiem ar aknu cirozi var būt traucēta oksidatīvo enzīmu kapacitāte, var uzskatīt, ka šai pacientu grupai kodeīns nebūs ļoti efektīvs.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos pētījumos iedarbību novēroja vienīgi tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamās. Tas liecina, ka klīniskajā praksē šī iedarbība nav būtiska.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Brufen Plus 400 mg/30 mg apvalkotās tabletes satur šādas palīgvielas:

Kodols:

Nātrija cietes glikolāts (A tips)

Celuloze, mikrokristāliskā

L-leicīns

Talks

Silīcija dioksīds, koloidālais, bezūdens

Ciete, preželatinēta

Apvalkojums:

Metakrilskābes etilakrilāta kopolimēra (1:1) dispersija, 30%

Talks

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols 6000

Simetikona emulsija

Karmeloze nātrija sāls

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Brufen Plus 400 mg/30 mg apvalkotās tabletes ir iepakotas Al/PVDH-PVH/PVDH blisteru iepakojumos kartona kastītē. Katra kastīte satur 30 apvalkotās tabletes.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

14-0009

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 20. janvāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 29. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

06/2023