

ZĀĻU APRAKSTS**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Brufedol 40 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 ml suspensijas iekšķīgai lietošanai satur 40 mg ibuprofēna (*ibuprofenum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību: 0,5 mg/ml maltīta šķīdums, 5,32 mg/ml nātrijs, 1 mg/ml nātrija benzoāts un zemeņu aromatizētājs (ar benzilspirtu)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Suspensija iekšķīgai lietošanai.

Balta vai gandrīz balta viskoza suspensija.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Brufedol lieto īslaicīgai simptomātiskai ārstēšanai šādos gadījumos:

- vieglas vai vidēji stipras sāpes, piemēram, zobu sāpes, galvassāpes;
- drudzis.

Brufedol ir paredzēts lietošanai bērniem ar ķermeņa masu no 10 kg (no 1 gada vecuma), pusaudžiem un pieaugušajiem.

4.2. Devas un lietošanas veidsDevas

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

Devas atbilstoši informācijai zemāk esošajā tabulā. Bērniem un pusaudžiem Brufedol lieto atkarībā no ķermeņa masas, parasti kā vienreizēju devu 7 līdz 10 mg/kg ķermeņa masas, līdz pat maksimālai kopējai dienas devai 30 mg/kg ķermeņa masas.

Attiecīgo dozēšanas intervālu izvēlas atkarībā no simptomātikas un maksimālās dienas devas. Tas nedrīkst būt mazāks par 6 stundām. Nedrīkst pārsniegt maksimālo ieteicamo devu.

Ja bērniem no viena gada vecuma vai pusaudžiem šīs zāles ir nepieciešams lietot ilgāk nekā 3 dienas vai simptomi pasliktinās, jākonsultējas ar ārstu.

Ja pieaugušajiem drudža gadījumā šīs zāles ir nepieciešams lietot ilgāk nekā 3 dienas vai ilgāk nekā 4 dienas sāpju gadījumā, vai simptomi pasliktinās, jākonsultējas ar ārstu.

Iepakojums satur arī šļirci iekšķīgai Brufedol lietošanai. Šļirce ievadīšanai mutē ir gradēta pa 0,25 ml līdz 5 ml tilpuma.

5 ml suspensijas iekšķīgai lietošanai atbilst 200 mg ibuprofēna.

Pirms lietošanas pudele spēcīgi jāsakrata.

Ķermeņa masa (Vecums)	Vienreizējā deva	Kopējā dienas deva
10 kg - 15 kg (zīdaiņi/bērni no 1 līdz 3 gadiem)	100 mg ibuprofēna	300 mg ibuprofēna
16 kg - 19 kg (bērni no 4 līdz 5 gadiem)	150 mg ibuprofēna	450 mg ibuprofēna
20 kg - 29 kg (bērni no 6 līdz 9 gadiem)	200 mg ibuprofēna	600 mg ibuprofēna
30 kg - 39 kg (bērni no 10 līdz 11 gadiem)	200 mg ibuprofēna	800 mg ibuprofēna
≥40 kg (pusaudži no 12 gadu vecuma un pieaugušie)	200 - 400 mg ibuprofēna	1200 mg ibuprofēna

Īpašas populācijas

Gados vecākiem pacientiem

Īpaša devas pielāgošana gados vecākiem cilvēkiem nav nepieciešama. Saistībā ar iespējamo nevēlamo blakusparādību profilu (skatīt 4.4. apakšpunktu), gados vecāki cilvēki ir īpaši uzmanīgi jāuzrauga.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas samazināšana nav nepieciešama (informāciju par pacientiem ar smagu nieru mazspēju skatīt 4.3. apakšpunktā).

Aknu darbības traucējumi (skatīt 5.2. apakšpunktu)

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas samazināšana nav nepieciešama (informāciju par pacientiem ar smagu aknu funkciju traucējumiem skatīt 4.3. apakšpunktā).

Pediatriskā populācija

Brufedol nav piemērots lietošanai bērniem līdz 1 gada vecumam vai, kuriem ķermeņa masa ir mazāka par 10 kg.

Lietošanas veids

Tikai īslaicīgai iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas pudele spēcīgi jāsakrata.

Suspensiju iekšķīgai lietošanai var lietot neatkarīgi no ēdienreizes. Cilvēkiem ar jutīgu kuņģi Brufedol ir ieteicams lietot ēšanas laikā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Anamnēzē bronhu spazmas, astma, rinīts, angioedēma vai nātrene, kas saistīta ar acetilsalicilskābes (ASS) vai citu nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL) lietošanu.

Neskaidras izcelsmes asinsrades traucējumi.

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

Anamnēzē asiņošana no kuņģa-zarnu trakta vai perforācija, kas saistīta ar iepriekšēju NPL terapiju.

Cerebrovaskulāra vai cita aktīva asiņošana.

Smaga aknu mazspēja, smaga nieru mazspēja vai smaga sirds mazspēja (NYHA IV klase).

Smaga dehidratācija (ko izraisījusi vemšana, caureja vai nepietiekama šķidruma lietošana).

Grūtniecēm pēdējos trīs grūtniecības mēnešos.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nevēlamās blakusparādības var samazināt, simptomu kontrolei lietojot vismazāko efektīvo devu visīsāko nepieciešamo laika periodu (skatīt gastrointestinālos un kardiovaskulāros riskus zemāk).

Gastrointestinālais drošums

Jāizvairās no vienlaicīgas Brufedol un NPL, tai skaitā selektīvo ciklooksigenāzes-2 inhibitoru, lietošanas.

Gados vecāki cilvēki

Lietojot NPL, gados vecākiem cilvēkiem ir paaugstināts blakusparādību biežums, it īpaši gastrointestināla asiņošana un perforācija, kas var būt letāla (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Gastrointestināla asiņošana, čūlas un perforācija

Saistībā ar visiem NPL jebkurā ārstēšanās brīdī, ar vai bez brīdinošiem simptomiem, vai anamnēzē iepriekšējām smagām gastrointestinālu traucējumu epizodēm, ir ziņots par gastrointestinālu asiņošanu, čūlām un perforāciju, kas var būt letāla.

Kuņģa un zarnu trakta asiņošanas, čūlas vai perforācijas risks ir lielāks, lietojot lielākas NPL devas pacientiem ar čūlu anamnēzē, īpaši, ja tās komplikācija bijusi asiņošana vai perforācija (skatīt 4.3. apakšpunktu), kā arī gados vecākiem pacientiem. Šādiem pacientiem terapija jāuzsāk ar vismazāko iespējamo devu. Šādiem pacientiem, kā arī pacientiem, kuriem vienlaikus nepieciešams lietot mazas acetilsalicilskābes devas, vai citas zāles, kas varētu palielināt gastrointestinālo traucējumu risku, jāapsver kombinēta terapija ar aizsarglīdzekļiem (piemēram, mizoprostolu vai protonu sūkņa inhibitoriem) (skatīt zemāk un 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem anamnēzē ir bijusi gastrointestināla toksicitāte, īpaši gados vecākiem cilvēkiem, jāziņo par jebkādiem neparastiem abdomināliem simptomiem (it īpaši gastrointestinālu asiņošanu), un, īpaši ārstēšanās sākumā. Piesardzība jāievēro pacientiem, kuri vienlaikus lieto zāles, kas var palielināt čūlas vai asiņošanas risku, piemēram, perorāli glikokortikosteroīdi, tādi antikoagulanti kā varfarīns, selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori vai tādi antiagreganti kā acetilsalicilskābe (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ja pacientiem, kuri lieto Brufedol sākas gastrointestināla asiņošana vai rodas čūlas, terapija jāpārtrauc.

NPL jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem anamnēzē ir gastrointestināla slimība (čūlainais kolīts, Krona slimība), jo šie stāvokļi var pasliktināties (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Kardiovaskulārā un cerebrovaskulārā ietekme

Pirms terapijas uzsākšanas piesardzība (pārrunas ar ārstu vai farmaceitu) ir nepieciešama pacientiem, kuriem anamnēzē ir hipertensija un/vai sirds mazspēja, jo saistībā ar NPL lietošanu ir 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.

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 Brufedol. Kounis sindroms ir definēts kā kardiovaskulāri simptomi sekundāri alergiskai vai paaugstinātas jutības reakcijai, kas saistīti ar koronāro artēriju sašaurināšanos un var izraisīt miokarda infarktu.

Smagas nevēlamas ādas blakusparādības (SCARs)

Saistībā ar ibuprofēna lietošanu ir ziņots par smagām nevēlamām ādas blakusparādībām (*severe cutaneous adverse reactions - SCARs*), tostarp eksfoliatīvu dermatītu, daudzformu eritēmu, Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS), toksisku epidermas nekrolīzi (TEN), zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS sindroms) un akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi (AGEP), 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 vējbakas var būt par cēloni smagām ādas un mīksto audu infekciju komplikācijām. Līdz šim nevar izslēgt iespējamību, ka NPL var veicināt šo infekciju gaitas pasliktināšanos. Tāpēc vējbaku gadījumā ieteicams izvairīties no Brufedol lietošanas.

Pamatā esošu infekciju simptomu maskēšana

Brufedol 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 Brufedol lieto ar infekciju saistīta drudža vai sāpju mazināšanai, ieteicams uzraudzīt infekcijas stāvokli. Ārpus stacionāra pacientam jāvērsas pie ārsta, ja simptomi nepāriet vai pasliktinās.

Cita informācija

Brufedol var lietot tikai pēc riska/ieguvuma attiecības rūpīgas apsvēršanas šādos gadījumos:

- iedzimti porfirīna metabolisma traucējumi (t.i., akūta intermitējoša porfirija);
- sistēmas sarkanā vilkēde (SSV) un jauktas saistaudu slimības – paaugstināts aseptiska meningīta risks (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Sekojošos gadījumus ir nepieciešama īpaši rūpīga medicīniska uzraudzība:

- traucēta nieru funkcija (akūta nieru funkcijas pasliktināšanās var attīstīties pacientiem ar iepriekš diagnosticētu nieru slimību);
- dehidratācija;

- aknu funkciju traucējumi;
- tieši pēc smagas ķirurģiskas operācijas;
- pacientiem ar siena drudzi, deguna polipiem, hronisku deguna gļotādas tūsku vai hroniskiem obstruktīviem elpošanas traucējumiem, jo šiem pacientiem ir lielāks alerģisku reakciju attīstīšanās risks. Šādas reakcijas var izpausties kā astmas lēkmes (tā sauktās analgētiku ierosinātās astmas), Kvinkes tūska vai nātrene.
- pacientiem, kuri alerģiski reaģē uz citām vielām, jo tiem Brufedol lietošanas laikā ir lielāks paaugstinātas jutības reakciju attīstīšanās risks.

Smagas akūtas paaugstinātas jutības reakcijas (t.i., anafilaktiskais šoks) novērotas ļoti reti. Terapija jāpārtrauc, parādoties pirmajām paaugstinātas jutības reakcijas pazīmēm pēc Brufedol lietošanas. Atkarībā no simptomiem speciālistiem jāuzsāk visi nepieciešamie klīniskie pasākumi.

Ibuprofēns, Brufedol aktīvā viela, var īslaicīgi kavēt asins trombocitāro funkciju (asins trombocītu agregāciju). Tādēļ pacienti, kuriem ir koagulācijas traucējumi, rūpīgi jānovēro.

Brufedol ilgstošas lietošanas laikā nepieciešama regulāra aknu enzīmu, nieru funkcijas un asins ainas kontrole.

Piesardzība jāievēro pacientiem, kuri jau lieto pretsāpju līdzekļus vai drudzi samazinošas zāles vai antibiotikas.

Ilgstoša jebkāda veida pretsāpju līdzekļu lietošana galvassāpju ārstēšanā var padarīt tās stiprākas. Ja ir šāda situācija vai ir aizdomas par to, jāpārtrauc terapija un jāmeklē medicīniska palīdzība. Pacientiem, kuriem ir biežas vai ikdienas galvassāpes, neskatoties uz to (vai saistībā ar to), ka tie regulāri lieto zāles pret galvassāpēm, jādomā par zāļu pārmērīgas lietošanas galvassāpju diagnozi.

Pastāvīga pretsāpju līdzekļu lietošana, īpaši, vairāku pretsāpju līdzekļu lietošana kombinācijā var samērā bieži izraisīt neatgriezenisku nieru bojājumu, kas saistīts ar nieru mazspējas risku (analgētiska nefropātija).

Lietojot kopā ar alkoholu, var palielināties ar NPL lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības, it īpaši tās, kas saistītas ar kuņģa-zarnu traktu vai centrālo nervu sistēmu.

Pediatriskā populācija

Pusaudžiem un bērniem ar dehidratāciju ir nieru bojājumu risks.

Informācija par palīgvielām

Šīs zāles satur maltīta šķīdumu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību.

Šīs zāles satur 30,1 mg nātrija 5 ml, kas ir līdzvērtīgi 1,5% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

Šīs zāles satur 5 mg nātrija benzoāta katrā devā, kas ir līdzvērtīgi 5 mg/5 ml. Nātrija benzoāts var pastiprināt dzelti (dzeltena āda un acis) jaundzimušajiem (līdz 4 nedēļu vecumam).

Šīs zāles satur zemeņu aromatizētāju ar 0,000826 mg benzilspirta katrā devā, kas ir līdzvērtīgi 0,000826 mg/5 ml. Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Benzilspirta intravenoza ievadīšana ir saistīta ar nopietnām blakusparādībām un nāvi zīdaiņiem (smakšanas sindroms – gasping syndrome). Minimālais benzilspirta daudzums, kas izraisa toksicitāti, nav zināms.

Sakarā ar uzkrāšanos maziem bērniem risks ir paaugstināts.

Lieli tilpumi jālieto piesardzīgi un tikai tad, ja nepieciešams, īpaši grūtniecēm vai sievietēm, kas baro bērnu ar krūti, un personām ar aknu vai nieru darbības traucējumiem, jo pastāv uzkrāšanās un toksicitātes (metaboliskas acidozes) risks.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ibuprofēnu (tāpat kā citus NPL) piesardzīgi jālieto kopā ar sekojošām vielām:

Citi nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL) un acetilsalicilskābe

Sinergiskās iedarbības dēļ vienlaikus divu vai vairāku NPL lietošana var izraisīt paaugstinātu gastrointestinālu čūlu veidošanās un asiņošanas risku. Tādēļ jāizvairās no ibuprofēna vienlaikus lietošanas ar citiem NPL (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Acetilsalicilskābe

Nav ieteicams vienlaikus lietot ibuprofēnu un acetilsalicilskābi, jo pastāv palielināts 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).

Digoksīns, fenitoīns, litijs

Brufedol vienlaikus lietošana ar digoksīnu, fenitoīnu un litija preparātiem var palielināt šo zāļu līmeni serumā. Principā, ja zāles lieto pareizi (maksimāli ne vairāk kā 4 dienas), seruma litija, seruma digoksīna un seruma fenitoīna līmenis nav jāpārbauda.

Diurētiskie līdzekļi, AKE inhibitori, beta receptorus bloķējošas zāles un angiotenzīna II antagonisti

NPL var samazināt diurētisko līdzekļu un citu antihipertensīvo zāļu efektu. Dažiem pacientiem ar traucētu nieru funkciju (t.i., dehidratētiem pacientiem vai gados vecākiem pacientiem ar traucētu nieru funkciju) vienlaikus AKE inhibitoru, beta receptorus bloķējošu vielu vai angiotenzīna II antagonistu un vielu, kas kavē ciklooksigenāzi, lietošana, var izraisīt tālāku nieru funkcijas pasliktināšanos, tai skaitā iespējama akūta nieru mazspēja, kas parasti ir atgriezeniska. Tādēļ šāda kombinācija jālieto piesardzīgi, īpaši, gados vecākiem cilvēkiem. Pacientiem jābūt adekvāti hidratētiem un pēc kombinētās terapijas uzsākšanas jāapsver regulāra nieru parametru kontrole.

Diurētiskie līdzekļi var palielināt NPL nefrotoksicitātes risku.

Brufedol vienlaikus lietošana ar kāliju aizturošām diurētiskajiem līdzekļiem var izraisīt hiperkaliēmiju.

Kortikosteroīdi

Paaugstināts gastrointestinālu čūlu veidošanās vai asiņošanas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Antitrombotiski līdzekļi un selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SSAI)

Paaugstināts gastrointestinālas asiņošanas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Antikoagulanti

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

Metotreksāts

Brufedol ieņemšana 24 stundas pirms vai pēc metotreksāta lietošanas var izraisīt paaugstinātu metotreksāta koncentrāciju un paaugstinātu toksicitāti.

Sulfonilurīnvielas atvasinājumi

Klīniskie pētījumi ir pierādījuši mijiedarbību starp nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem un pret diabēta līdzekļiem (sulfonilurīnvielas atvasinājumiem). Lai gan mijiedarbība starp ibuprofēnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumiem līdz šim nav aprakstīta, vienlaikus lietošanas gadījumā piesardzības nolūkā ir ieteicama glikozes līmeņa asinīs kontrole.

Zidovudīns

Vienlaikus lietošana ar Brufedol HIV pozitīviem hemofilijas pacientiem var palielināt locītavu izsvīdumu un asinsizplūdumu risku.

Ciklosporīns

Vienlaikus lietojot noteiktus NPL, ir palielināts ciklosporīna izraisītais nefrotoksiskās iedarbības risks. Šo iedarbību nevar izslēgt arī kombinācijai ciklosporīns ar ibuprofēnu.

Takrolims

Ja šīs zāles lieto vienlaikus ar Brufedol, ir paaugstināts nefrotoksicitātes risks.

Probenecīds un sulfīnpirazons

Zāles, kas satur probenecīdu un sulfīnpirazonu, var kavēt ibuprofēna ekskrēciju.

Hinolona grupas antibiotikas

Dzīvnieku dati liecina, ka NPL var palielināt krampju risku, kas saistīts ar hinolona grupas antibiotikām. Pacientiem, kuri lieto NPL un hinolona grupas antibiotikas, ir paaugstināts krampju attīstīšanās risks.

CYP2C9 inhibitori

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

Aminoglikozīdi

NPL var mazināt aminoglikozīdu izvadīšanu.

Holestiramīns

Vienlaicīga ibuprofēna un holestiramīna lietošana kavē un samazina (par 25%) ibuprofēna uzsūkšanos. Šīs zāles jālieto ar pāris stundu starplaiku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Prostaglandīnu sintēzes inhibīcija var negatīvi ietekmēt grūtniecību un/vai embrija/augļa attīstību. Epidemioloģisko pētījumu dati liecina, ka pēc prostaglandīnu sintēzes inhibitoru lietošanas agrīnā grūtniecības laikā palielinās spontāna aborta risks un sirds defektu un gastrošīzes 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 ar 20. grūtniecības nedēļu Brufedol lietošana var izraisīt oligohidramniju, radušos augļa nieru darbības traucējumu dēļ. Tā var rasties neilgi pēc ārstēšanas uzsākšanas un parasti ir atgriezeniska pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Turklāt, ārstējoties otrajā trimestrī, ir saņemti ziņojumi par *ductus arteriosus* sašaurināšanos, kas lielākoties izzūd pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Tādēļ Brufedol nevajadzētu lietot grūtniecības pirmā un otrā trimestra laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Ja Brufedol lieto sieviete, kura vēlas palikt stāvoklī, vai grūtniecības pirmā un otrā trimestra laikā, jālieto pēc iespējas zemāka deva un terapijas ilgumam jābūt pēc iespējas īsākam.

Jāapsver pirmsdzemdību uzraudzība attiecībā uz oligohidramniju un *ductus arteriosus* sašaurināšanos, lietojot ibuprofēnu vairākas dienas, sākot no 20. gestācijas nedēļas un turpmāk. Brufedol lietošana jāpārtrauc, ja konstatē oligohidramniju vai *ductus arteriosus* sašaurināšanos.

Ikviena prostaglandīnu sintēzes inhibitora lietošana trešā grūtniecības trimestra laikā var izraisīt:

- Auglim:
 - kardiopulmonālu toksicitāti (priekšlaicīga *ductus arteriosus* sašaurināšanās/ slēgšanās un plaušu hipertensiju);
 - nieru disfunkciju, kas var progresēt līdz nieru mazspējai ar oligohidramniju (skatīt augstāk);
- Mātei un jaundzimušajam grūtniecības beigās:
 - iespējams pagarināts asins teces laiks, pagarināta trombocītu agregācija, kas var attīstīties pat lietojot ļoti mazas devas;
 - dzemdes kontrakciju nomākšanas rezultātā aizkavējas vai ielgst dzemdības.

Līdz ar to Brufedol ir kontrindicēts lietošanai grūtniecības trešajā trimestrī (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Ibuprofēns un tā metabolīti mātes pienā nonāk tikai mazā koncentrācijā. Tā kā kaitīga ietekme zīdaiņiem līdz šim nav zināma, īslaicīgas ieteicamo ibuprofēna devu lietošanas laikā krūts barošanas pārtraukšana parasti nav nepieciešama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Fertilitāte

Ir daži pierādījumi, ka zāles, kas kavē ciklooksigenāzes/prostaglandīnu sintēzi, ietekmējot ovulāciju, var izraisīt auglības traucējumus sievietēm. Pēc terapijas pārtraukšanas tas ir atgriezeniski.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Brufedol maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Lietojot Brufedol, var attīstīties tādas blakusparādības kā nogurums un reibonis. Tā rezultātā atsevišķos gadījumos var būt izmainīta spēja reaģēt un var būt traucēta spēja aktīvi piedalīties ceļu satiksmē un apkalpot mehānismus. Tas jo īpaši attiecas uz mijiedarbību ar alkoholu.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Turpmākais nevēlamo blakusparādību saraksts ietver visas blakusparādības, par kurām ziņots terapijas laikā ar ibuprofēnu, tai skaitā par tām blakusparādībām, par kurām ziņots pacientiem ar reimatismu ilgtermiņa terapijas laikā, lietojot lielas devas. Ziņotais biežums, kas pārsniedz ļoti retu ziņojumu biežumu, attiecas uz īslaicīgu lietošanu maksimālās dienas devās līdz 1200 mg ibuprofēna perorālām zāļu formām (=30 ml Brufedol 40 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai, maksimālā dienas deva pieaugušiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma) un maksimāli 1800 mg supozitorijiem.

Blakusparādību novērtēšana balstās uz sekojošo biežuma klasifikāciju:

Ļoti bieži: $\geq 1/10$

Bieži: $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$
 Retāk: $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$
 Reti: $\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$
 Ļoti reti: $< 1/10\,000$
 Nav zināmi: pēc pieejamiem datiem nevar noteikt.

Ir jāņem vērā, ka blakusparādības galvenokārt ir atkarīgas no devas un atšķiras indivīdu starpā.

Visbiežāk novērotās blakusparādības ir gastrointestināli traucējumi. Peptiska čūla, 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, aizcietējumiem, dispepsiju, sāpēm vēderā, melēnu, hematemēzi, čūlainu stomatītu, kolīta un Krona slimības paasinājumu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Retāk novērots gastrīts.

Saistībā ar NPL lietošanu ir ziņots par tūsku, hipertensiju un sirds mazspēju.

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).

Orgānu sistēmu grupa	Biežums	Blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Retāk	Iesnas
	Ļoti reti	Aseptisks meningīts. Aseptiska meningīta pazīmes, piemēram, galvassāpes, slikta dūša, vemšana, drudzis, kakla stīvums vai apziņas traucējumi. Šķiet, ka paaugstināts risks ir pacientiem ar noteiktiem imūnās sistēmas traucējumiem (sistēmas sarkano vilkēdi vai jauktu saistaudu slimību). Ar infekciju saistīta iekaisuma paasinājums (piemēram, nekrotizējoša fascīta attīstīšanās), kas aprakstīts saistībā ar īslaicīgu sistēmisku nesteroido pretiekaisuma līdzekļu lietošanu. Tas, iespējams, ir saistīts ar nesteroido pretiekaisuma līdzekļu darbības mehānismu. Ja Brufedol lietošanas laikā parādās vai pastiprinās infekcijas pazīmes, pacientam nekavējoties jākonsultējas ar ārstu. Būtu jānoskaidro, vai ir indikācijas pretinfekcijas/antibakteriālai terapijai.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Pancitopēnija, anēmija, leikopēnija, trombocitopēnija, neitropēnija, agranulocitoze, aplastiskā anēmija un hemolītiska anēmija. Agrīnas pazīmes var būt: drudzis, iekaisis kakls, virspusēji mutes ievainojumi, gripai līdzīgi simptomi, izteikts nogurums, neizskaidrojama asiņošana un zilumu veidošanās. Šādos gadījumos, lai izvairītos no pašārstēšanās ar analgētiskiem un antipirētiskiem līdzekļiem, pacientam jāiesaka nekavējoties pārtraukt zāļu lietošanu un konsultēties ar ārstu. Ilgstošas terapijas laikā regulāri jākontrolē asins aina.
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Paaugstinātas jutības reakcijas ar izsitumiem uz ādas un niezi, kā arī astmas lēkmes (iespējams ar asinsspiediena krišanos). Šādā gadījumā pacients jāinstruē uzreiz informēt ārstu un vairs nelietot Brufedol.
	Ļoti reti	Smagas vispārējas paaugstinātas jutības reakcijas. Pazīmes var būt: sejas, mēles, balsenes tūska ar elpceļu sašaurināšanos, elpas trūkums, ātra sirdsdarbība, asinsspiediena krišanās (anafilakse, angioedēma vai smags šoks). Ja parādās viens no šiem simptomiem, kas var attīstīties pat lietojot zāles pirmo reizi, nekavējoties nepieciešama medicīniska palīdzība.
Psihiskie traucējumi	Retāk	Bezmiegs, trauksme
	Reti	Depresija, apjukuma stāvoklis
	Ļoti reti	Psihotiskas reakcijas
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Reibonis
	Retāk	Galvassāpes, parestēzija, miegainība, uzbudinājums, aizkaitināmība
	Reti	Redzes nerva neirīts
Acu bojājumi	Retāk	Redzes traucējumi. Šādā gadījumā pacientu instruē informēt ārstu un pārtraukt ibuprofēna lietošanu.
	Reti	Toksiska optiskā neiropātija
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk	Dzirdes traucējumi
	Reti	Troksnis ausīs, vertigo
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti reti	Sirds mazspēja, miokarda infarkts (skatīt arī 4.4. apakšpunktu), sirdsklauves
	Nav zināms	Kounis sindroms
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Hipertensija, vaskulīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Retāk	Astma, bronhospazma, aizdusa
	Nav zināms	Rīkles kairinājums

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Grēmas, neliela gastrointestināla asiņošana, kas izņēmuma gadījumos var izraisīt anēmiju. Dispepsija, caureja, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, meteorisms, aizcietējumi.
	Retāk	Gastrīts, kuņģa vai zarnu čūlas, dažkārt ar asiņošanu un perforāciju, čūlains stomatīts, kolīta un Krona slimības paasinājums
	Ļoti reti	Ezofagīts, pankreatīts, zarnu diafragmveida striktūru veidošanās
	Nav zināms	Diskomforta sajūta mutē. Brufedol lietošana jāpārtrauc, ja pacientam attīstās stipras sāpes vēdera augšdaļā, vemšana ar asins piejaukumu, asins piejaukums fēcēs vai melnas fēcēs.
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Aknu disfunkcija, aknu bojājums, it īpaši ilgtermiņa terapijas laikā, aknu mazspēja, akūts hepatīts.
Ādas un zemādas audu bojājumi	Retāk	Izsitumi uz ādas (dažādi), nātrene, nieze, purpura, fotosensitivitātes reakcija.
	Ļoti reti	Smagas nevēlamās ādas blakusparādības (SCARs) (tostarp daudzformu eritēma, eksfoliatīvs dermatīts, Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiska epidermas nekrolīze), alopēcija. Izņēmuma gadījumos vējbaku infekcijas laikā var attīstīties smagas ādas infekcijas un mīksto audu komplikācijas.
	Nav zināms	Zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS sindroms), akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP)
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Reti	Nieru audu bojājums (papilāra nekroze), it īpaši ilgtermiņa terapijas laikā, paaugstināta urīnskābes koncentrācija asinīs.
	Ļoti reti	Samazināta diurēze un tūsku veidošanās, galvenokārt pacientiem ar arteriālu hipertensiju vai nieru mazspēju, nefrotiskais sindroms, intersticiāls nefrīts, kas var būt saistīts ar akūtu nieru mazspēju.
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Nogurums
	Reti	Tūska

Brufedol lietošana jāpārtrauc, ja rodas šie simptomi vai tie pasliktinās.

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

Ibuprofēna devas, kas pārsniedz 400 mg/kg, var izraisīt toksicitātes simptomus bērniem, bet toksiskas iedarbības risks nebūtu jāizslēdz, lietojot devas, kas lielākas par 100 mg/kg. Pieaugušajiem atbildes reakcija uz devu ir neskaidrāka.

Simptomi

Var attīstīties centrālās nervu sistēmas traucējumi, tādi kā galvassāpes, reibonis, viegls reibonis, samaņas zudums (bērniem arī miokloniski krampji), tāpat arī sāpes vēderā, slikta dūša un vemšana. Smagas saindēšanās gadījumā var rasties metaboliskā acidoze. Turklāt iespējama arī gastrointestināla asiņošana, nieru disfunkcija un aknu disfunkcija. Bez tam var iestāties hipotensija, elpošanas nomākums un cianoze.

Ārstēšana

Ibuprofēnam nav specifiska antidota.

Intoksikācijas ārstēšanas terapeitiskās iespējas ir atkarīgas no pakāpes, stadijas un klīniskiem simptomiem, ņemot vērā intensīvās terapijas bloka standarta praksi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: nesteroīdie pretiekaisuma un pretreimatisma līdzekļi; propionskābes atvasinājumi.

ATĶ kods: M01AE01.

Ibuprofēns ir nesteroīds pretiekaisuma līdzeklis (NPL), un ir pierādīts, ka tas tipiskos dzīvnieku iekaisuma modeļos ir efektīvs, nomācot prostaglandīnu sintēzi. Cilvēkiem ibuprofēns samazina iekaisuma izraisītās sāpes, tūsku un drudzi. Turklāt, ibuprofēns atgriezeniski kavē ADF un kolagēna inducēto 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).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc iekšķīgas lietošanas ibuprofēns ir jau daļēji ir absorbēts kuņģī, un pēc tam pilnībā tievajās zarnās. Pēc metabolizācijas aknās (hidroksilēšanās, karboksilēšanās), farmakoloģiski neaktīvie metabolīti tiek pilnībā eliminēti, galvenokārt caur nierēm (90%), bet arī ar žulti. Eliminācijas pusperiods veseliem indivīdiem un tiem, kuriem ir aknu un nieru slimības, ir 1,8-3,5 stundas. Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir aptuveni 99%. Pēc perorālas parastās darbības zāļu formas lietošanas maksimālais līmenis plazmā tiek sasniegts pēc 1-2 stundām.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Eksperimentos ar dzīvniekiem, ibuprofēna subhroniskā un hroniskā toksicitāte galvenokārt tika konstatēta kuņģa-zarnu trakta bojājumu un čūlu veidā.

In vitro un *in vivo* pētījumi nesniedza klīniski būtiskus pierādījumus ibuprofēna mutagēnajam potenciālam. Pētījumos ar žurkām un pelēm, netika atklāti pierādījumi par ibuprofēna kancerogēno iedarbību.

Ibuprofēns nomāca ovulāciju trušiem un kavēja implantāciju dažādām dzīvnieku sugām (trušiem, žurkām, pelēm). Ekperimentālos pētījumos ar žurkām un trušiem tika pierādīts, ka ibuprofēns šķērso placentas barjeru. Pēc lietošanas mātītei toksiskās devās žurku pēcnācējiem attīstījās paaugstināts anomāliju (kambaru starpsienas defektu) biežums.

Vides riska novērtējums (VRN)

Aktīvā viela ibuprofēns uzrāda vides risku zivīm.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija benzoāts (E211)

Bezūdens citronskābe

Nātrija citrāts

Saharīna nātrija sāls

Nātrija hlorīds

Hipromeloze

Ksantāna sveķi

Maltīta šķidrums

Glicerīns (E422)

Taumatīns (E957)

Zemeņu aromatizētājs (dabīgs aromatizētājs, kukurūzas maltodekstrīns, trietilcitrāts (E-1505), propilēnglikols (E-1520) un benzilspirts)

Attīrīts ūdens

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Pēc pirmās atvēršanas: 6 mēneši.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

30 ml, 100 ml, 150 ml un 200 ml polietilēntereftalāta (PET) pudeles dzintara krāsā ar bērniem neatveramu aizdari, kas aprīkota ar zema blīvuma polietilēna aizbāzni.

Zālēm ir pievienota 5 ml šļirce zāļu ievadīšanai mutē. Tā sastāv no augsta blīvuma polietilēna virzuļa un polipropilēna korpusa.

Šļirce zāļu ievadīšanai mutē ir graduēta pa 0,25 ml līdz 5 ml.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

14-0134

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 20. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 5. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

03/2024