

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ibuprofen Kabi 400 mg infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 4 mg ibuprofenu.

Jedna 100ml lahvička obsahuje 400 mg ibuprofenu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden ml roztoku obsahuje 3,71 mg sodíku.

Jedna 100ml lahvička obsahuje 371 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

Čirý a bezbarvý infuzní roztok.

pH: 7,2–8,0

Osmolalita: 270–330 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ibuprofen Kabi je indikován u dospělých

- ke krátkodobé symptomatické léčbě akutní středně silné bolesti,
- ke krátkodobé symptomatické léčbě horečky,

pokud je nitrožilní cesta podání klinicky opodstatněná a nejsou-li možné jiné cesty podání.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Výskyt nežádoucích účinků lze minimalizovat podáváním nejnižší účinné dávky po co nejkratší dobu nutnou k potlačení příznaků onemocnění (viz bod 4.4).

Pacienti musí přejít co nejdříve na perorální léčbu.

Tento léčivý přípravek je indikován pouze ke krátkodobé akutní léčbě a nemá se používat déle než 3 dny.

Je třeba udržovat adekvátní hydrataci pacienta, aby se minimalizovalo riziko možných nežádoucích účinků na renální úrovni.

Dospělí

Doporučená dávka je 400 mg ibuprofenu dle potřeby každých 6 až 8 hodin. Doporučená maximální denní dávka je 1200 mg a nemá se překračovat.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Je třeba opatrnosti při léčbě starších pacientů, kteří jsou obecně náchylnější ke vzniku nežádoucích účinků (viz bod 4.4 a 4.8), mají vyšší pravděpodobnost renálních, jaterních a kardiovaskulárních poruch a užívají souběžně další léky. Léčba se má pravidelně vyhodnocovat a má být ukončena v případě, že není patrný žádný přínos nebo dojde k intoleranci.

Renální insuficience

Pokud se NSA podávají pacientům s renální insuficiencí, je třeba opatrnosti. U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin se má úvodní dávka snížit a funkce ledvin se má monitorovat. Tento léčivý přípravek je kontraindikován u pacientů s těžkou renální insuficiencí (viz bod 4.3).

Jaterní insuficience

Pokud se NSA podávají u této populace, je třeba opatrnosti i přes to, že nebyly pozorovány změny ve farmakokinetickém profilu. Pacienti s mírnou nebo středně těžkou jaterní insuficiencí mají zahajovat léčbu sníženými dávkami a mají být pečlivě monitorováni. Tento léčivý přípravek je kontraindikován u pacientů s těžkou jaterní insuficiencí (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Ibuprofen Kabi u dětí a dospívajících dosud nebyla stanovena. Proto se Ibuprofen Kabi nemá podávat dětem a dospívajícím.

Způsob podání:

Intravenózní podání.

Roztok se podává intravenózní infuzí po dobu 30 minut.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Anamnéza bronchospasmu, astmatu, rhinitidy, angioedému nebo kopřivky v souvislosti s užíváním acetylsalicylové kyseliny (ASA) nebo jiných nesteroidních protizánětlivých léků (NSA).
- Onemocnění zahrnující zvýšenou tendenci ke krvácení nebo aktivní krvácení, jako je trombocytopenie.
- Aktivní nebo anamnesticky rekurentní peptický vřed/hemoragie (dvě nebo více epizod prokázané ulcerace nebo krvácení).
- Anamnéza gastrointestinálního krvácení nebo perforace ve vztahu k předchozí léčbě NSA.
- Cerebrovaskulární nebo jiné aktivní krvácení.
- Těžká jaterní nebo renální insuficience.
- Závažné srdeční selhání (třída NYHA IV).
- Těžká dehydratace (v důsledku zvracení, průjmu nebo nedostatečného příjmu tekutin).
- Těhotenství, v posledním trimestru (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Nežádoucí účinky je možné minimalizovat podáváním nejnižší účinné dávky po co nejkratší dobu nutnou k potlačení příznaků (viz bod 4.8).

Je třeba se vyhnout souběžnému použití přípravku Ibuprofen Kabi spolu s NSA, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2 (Koxiby).

U starších pacientů je zvýšená frekvence nežádoucích účinků NSA, zejména gastrointestinálního krvácení a perforací, které mohou být fatální (viz bod 4.8).

Gastrointestinální rizika:

Gastrointestinální krvácení, ulcerace nebo perforace, které mohou být fatální, byly hlášeny u všech NSA kdykoli během léčby s varovnými příznaky ale i bez nich, i bez předchozí anamnézy závažných gastrointestinálních příhod.

Riziko vzniku gastrointestinálního krvácení, ulcerací a perforací stoupá se zvyšujícími se dávkami NSA, u pacientů s anamnézou peptického vředu, zejména pokud byl komplikován krvácením nebo perforací (viz bod 4.3), a u starších osob. Tito pacienti mají zahájit léčbu nejnižší možnou dávkou. U těchto pacientů a také u pacientů, kteří vyžadují souběžné podávání kyseliny acetylsalicylové v nízké dávce nebo jiných

léků, které pravděpodobně zvyšují gastrointestinální riziko (viz níže a bod 4.5) se má zvážit kombinovaná léčba s protektivními látkami (např. misoprostol nebo inhibitory protonové pumpy).

Pacienti s anamnézou gastrointestinální toxicity, zejména pokud jde o starší pacienty, mají hlásit jakékoliv neobvyklé abdominální příznaky (zejména gastrointestinální krvácení), a to zejména na počátku léčby.

U pacientů, kterým jsou souběžně podávány léky, které by mohly zvyšovat riziko ulcerace nebo krvácení, jako jsou perorální kortikosteroidy, antikoagulanty, jako je warfarin, inhibitory selektivního vychytávání serotoninu nebo antiagregancia, jako je kyselina acetylsalicylová (viz bod 4.5) je třeba opatrnosti.

Pokud se objeví gastrointestinální krvácení nebo ulcerace u pacientů, kterým je podáván přípravek Ibuprofen Kabi, musí být léčba ukončena (viz bod 4.3).

NSA musí být podávána s opatrností pacientům s anamnézou gastrointestinálního onemocnění (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba), protože tyto stavy se mohou zhoršit (viz bod 4.8).

Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky:

Klinické studie poukazují na to, že podávání ibuprofenu, obzvláště ve vysokých dávkách (2400 mg/den), může souviset s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (například infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody). Celkově, epidemiologické studie nepoukazují na zvýšené riziko arteriálních trombotických příhod při podávání nízkých dávek ibuprofenu (např. ≤ 1200 mg/den).

Pacienti s nekontrolovanou hypertenzí, kongestivním srdečním selháním (NYHA II-III), prokázanou ischemickou chorobou srdeční, onemocněním periferních tepen a/nebo cerebrovaskulárním onemocněním smí být léčeni ibuprofenem pouze po důkladném zvážení a je třeba se vyhnout podávání vysokých dávek (2400 mg/den).

Obdobně je třeba zvážit zahájení dlouhodobé léčby u pacientů s rizikovými faktory pro kardiovaskulární choroby (např. hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, kouření), zejména pokud je nutné podávat vysoké dávky ibuprofenu (2400 mg/den).

U pacientů léčených přípravkem Ibuprofen Kabi byly hlášeny případy Kounisova syndromu. Kounisův syndrom byl definován jako kardiovaskulární symptomy sekundární k alergické nebo hypersenzitivní reakci spojené se zúžením koronárních tepen a potenciálně vedoucí k infarktu myokardu.

Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR)

Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR), zahrnující exfoliativní dermatitidu, erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN), polékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom) a akutní generalizovanou exantematózní pustulózu (AGEP), které mohou být život ohrožující nebo fatální, byly hlášeny v souvislosti s použitím ibuprofenu (viz bod 4.8). Většina těchto reakcí se vyskytla během většina případů se vyskytla během prvního měsíce léčby.

Pokud se objeví symptomy naznačující tyto reakce, je třeba ibuprofen okamžitě vysadit a zvážit alternativní léčbu (podle potřeby).

Insuficience jater nebo ledvin:

Ibuprofen se má používat s opatrností u pacientů s anamnézou onemocnění jater nebo ledvin a zejména během souběžné léčby s diuretiky, protože inhibice prostaglandinů může způsobit retenci tekutin a poruchu funkce ledvin. Ibuprofen se má u těchto pacientů podávat v nejnižší možné dávce a funkce ledvin pacienta má být pravidelně monitorována.

V případě dehydratace je nezbytné zajistit dostatečný příjem tekutin. Zvláštní opatrnost je nutná u dehydratovaných pacientů, například v důsledku průjmu, protože dehydratace může být spouštěcím faktorem pro rozvoj selhání ledvin.

Pravidelné užívání analgetik, zejména kombinace různých analgetických látek, může vést k poškození ledvin s rizikem renální insuficience (analgetická nefropatie). Toto riziko je vyšší u starších osob a pacientů s insuficiencí ledvin, srdečním selháním, dysfunkcí jater, a pacientů užívajících diuretika nebo ACE inhibitory. Po ukončení léčby NSA se obvykle obnoví stav pacienta před léčbou.

Podobně jako u jiných NSA může ibuprofen způsobovat mírné přechodné zvýšení některých parametrů jaterních funkcí, a také významné zvýšení hladin aminotransferáz. Pokud dojde k významnému zvýšení těchto parametrů, má se léčba ukončit (viz bod 4.3).

Anafylaktoidní reakce

Jako standardní postup během nitrožilní infuze se doporučuje pečlivé monitorování pacienta, zejména na začátku infuze k rozpoznání anafylaktické reakce způsobené léčivou látkou nebo pomocnými látkami. Velmi vzácně byly pozorovány závažné akutní reakce z přecitlivělosti (např. anafylaktický šok). Při prvních známkách hypersenzitivní reakce po podání ibuprofenu je nutné léčbu ukončit a zahájit symptomatickou léčbu. Odborný personál musí zahájit potřebná medicínská opatření odpovídající symptomům.

Respirační poruchy:

Pokud se tento léčivý přípravek podává pacientům, kteří trpí bronchiálním astmatem, chronickou rhinitidou nebo alergickými chorobami nebo mají tato onemocnění v anamnéze, je nutná opatrnost, protože bylo hlášeno, že NSA způsobují u těchto pacientů bronchospasmus, kopřivku nebo angioedém.

Hematologické účinky:

Ibuprofen může dočasně inhibovat funkci krevních destiček (agregaci trombocytů), prodlužovat čas krvácení a zvyšovat riziko krvácení.

U pacientů, kteří dostávají ASA k inhibici agregace trombocytů (viz body 4.5 a 5.1) se má ibuprofen používat pouze se zvláštní opatrností.

Proto je třeba sledovat pacienty s poruchou koagulace nebo podstupující operaci. Zvláštní lékařský dohled je nutný při použití u pacientů bezprostředně po velké operaci.

Během dlouhodobého podávání přípravku je nutné pravidelné monitorování jaterních enzymů, renální funkce a krevního obrazu.

U pacientů s kongenitální poruchou metabolismu porfyrinu (např. akutní intermitentní porfyrie) se má ibuprofen používat pouze po důkladném zhodnocení poměru přínosu a rizika.

Při souběžné konzumaci alkoholu a užívání NSA se může zvýšit výskyt nežádoucích účinků souvisejících s léčivou látkou, zejména těch, které se týkají gastrointestinálního traktu nebo centrálního nervového systému.

U pacientů s některými stavy, které by se mohly zhoršit, je třeba opatrnosti:

- U pacientů, kteří reagují alergicky na jiné látky, existuje při použití tohoto léčivého přípravku zvýšené riziko reakcí z přecitlivělosti.
- Pacienti, kteří trpí sennou rýmou, nosními polypy nebo chronickou obstrukční plicní nemocí, jsou více ohroženi alergickými reakcemi. Takové reakce se mohou projevit jako astmatické ataky (tzv. astma indukované analgetiky), Quinckeho edém nebo kopřivka.

Aseptická meningitida:

Při použití ibuprofenu u pacientů se systémovým lupus erythematos (SLE) byly hlášeny případy aseptické meningitidy. I když je pravděpodobnější, že se meningitida objeví u pacientů se SLE a souvisejícími onemocněními pojivové tkáně, byla také hlášena u některých pacientů, kteří nemají žádné základní chronické onemocnění. To je třeba zohlednit při podávání této léčby (viz bod 4.8).

Maskování symptomů základního infekčního onemocnění

Ibuprofen Kabi může maskovat symptomy infekčního onemocnění, což může vést k opožděnému zahájení vhodné léčby a tím ke zhoršení průběhu infekce. Tato skutečnost byla pozorována u bakteriální komunitní pneumonie a bakteriálních komplikací varicelly. Když se Ibuprofen Kabi podává ke zmírnění horečky nebo bolesti související s infekčním onemocněním, doporučuje se sledovat průběh infekce. V prostředí mimo nemocnici se má pacient poradit s lékařem, jestliže symptomy onemocnění přetrvávají nebo se zhoršují.

Oftalmologické účinky:

Při perorálním podání ibuprofenu byly hlášeny případy rozmazaného nebo zhoršeného vidění, skotomy a změny vnímání barev. Ukončete podávání ibuprofenu, pokud se u pacienta takové potíže vyskytnou a odešlete pacienta k očnímu vyšetření, které zahrnuje vyšetření centrálního zrakového pole a barevného vidění.

Ostatní:

Dlouhodobé užívání analgetik může způsobovat bolest hlavy, která se nesmí léčit zvýšenými dávkami léčivého přípravku.

Varicela může být výjimečně příčinou závažných infekčních komplikací kůže a měkkých tkání. Dosud nebylo možné vyloučit podíl NSA na zhoršování těchto infekcí. Proto se doporučuje vyhnout se použití ibuprofenu v případě varicely.

NSA mohou maskovat příznaky souběžných infekcí.

Interference s laboratorními testy:

- doba krvácivosti (může být prodloužena den po ukončení léčby)
- koncentrace glukózy v krvi (může se snížit)
- clearance kreatininu (může se snížit)
- hematokrit nebo hemoglobin (mohou se snížit)
- hladiny dusíku močoviny v krvi a kreatininu a draslíku v séru (mohou se zvýšit)
- jaterní funkční testy: zvýšení hodnot aminotransferáz

Opatření týkající se pomocných látek:

Tento léčivý přípravek obsahuje 371 mg sodíku v jedné lahvičce, což odpovídá 18,6 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jiná NSA, včetně inhibitorů COX-2 a salicylátů:

V důsledku synergistických účinků může souběžné podávání dvou nebo více NSA zvyšovat riziko gastrointestinálních vředů a krvácení. Je proto nutné se vyhnout souběžnému použití ibuprofenu s dalšími NSA (viz bod 4.4).

Současné podávání ibuprofenu a kyseliny acetylsalicylové se obecně nedoporučuje vzhledem k možnosti zvýšeného výskytu nežádoucích účinků.

Preklinické údaje poukazují na to, že ibuprofen při současném podávání s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové může kompetitivně inhibovat její vliv na agregaci krevních destiček. Ačkoliv panuje určitá nejistota týkající se extrapolace těchto údajů na klinickou situaci, nelze vyloučit možnost, že pravidelné a dlouhodobé užívání ibuprofenu může snížit kardioprotektivní účinek nízké dávky kyseliny acetylsalicylové. Při občasné použití ibuprofenu není klinicky významný vliv pravděpodobný (viz bod 5.1).

Lithium:

Souběžné podávání Ibuprofenu Kabi s lithiovými přípravky může zvyšovat sérovou hladinu těchto léčivých přípravků.

Kontrola sérové hladiny lithia se zpravidla nevyžaduje při správném použití přípravku Ibuprofen Kabi (ne déle než 3 dny).

Digoxin:

Souběžné podávání Ibuprofenu Kabi s přípravky obsahujícími digoxin může zvyšovat sérovou hladinu digoxinu.

Kontrola sérové hladiny digoxinu se zpravidla nevyžaduje při správném použití přípravku Ibuprofen Kabi (ne déle než 3 dny).

Fenytoin:

Souběžné podávání Ibuprofenu Kabi s přípravky obsahujícími fenytoin může zvyšovat sérovou hladinu fenytoinu.

Kontrola sérové hladiny fenytoinu se zpravidla nevyžaduje při správném použití přípravku Ibuprofen Kabi (ne déle než 3 dny).

Antihypertenziva (diuretika, ACE inhibitory, betablokátory a antagonisté angiotenzinu II):

Diuretika a ACE inhibitory mohou zvyšovat nefrotoxicitu NSA. NSA mohou snižovat účinek diuretik a ostatních antihypertenziv, včetně ACE inhibitorů a betablokátorů. U pacientů se sníženou funkcí ledvin (např. dehydratovaní pacienti nebo starší pacienti se sníženou funkcí ledvin) může souběžné použití ACE

inhibitorů a antagonistů angiotenzinu II s inhibitory cyklooxygenázy vést k dalšímu poškození funkce ledvin a dále k akutnímu selhání ledvin. Toto je obvykle reverzibilní. Proto by se měly takové kombinace používat pouze s opatrností, zejména u starších pacientů. Pacienty je třeba poučit, aby pili dostatek tekutin, a je třeba zvážit pravidelné sledování hodnot renálních parametrů v době těsně po zahájení souběžné terapie.

Souběžné podávání ibuprofenu s ACE inhibitory může vést k hyperkalemii.

Kalium šetrící diuretika:

Souběžné použití může způsobovat hyperkalemii (doporučuje se kontrola sérového draslíku).

Kaptopril:

Experimentální studie ukazují, že ibuprofen působí proti účinku kaptoprilu, který způsobuje zvýšenou exkreci sodíku.

Kortikosteroidy:

Zvýšené riziko gastrointestinální ulcerace nebo krvácení (viz bod 4.4).

Antiagregancia (např. klopidoogrel a tiklopidin) a selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI):

Zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4). NSA se nemají kombinovat s tiklopidinem vzhledem k riziku aditivního účinku na inhibici funkce krevních destiček.

Methotrexát:

NSA inhibují tubulární sekreci methotrexátu a v důsledku zvýšené clearance methotrexátu se mohou objevit určité metabolické interakce. Podávání ibuprofenu v průběhu 24 hodin před nebo po podání methotrexátu může vést ke zvýšené koncentraci methotrexátu a zvýšení jeho toxických účinků. Proto je třeba se vyhnout souběžnému použití NSA a vysokých dávek methotrexátu. Také je třeba zvážit potenciální riziko interakcí při nízkodávkové léčbě methotrexátem, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin. Při kombinované léčbě je třeba sledovat funkci ledvin.

Cyklosporin:

Riziko poškození ledvin cyklosporinem je při souběžném podávání s některými NSA zvýšené. Tento účinek nelze vyloučit ani pro kombinaci cyklosporinu s ibuprofenem.

Antikoagulancia:

NSA mohou zvyšovat účinky antikoagulancií, jako je warfarin (viz bod 4.4). V případě souběžné léčby se doporučuje sledování stavu koagulace.

Sulfonylmočoviny:

NSA mohou zvyšovat hypoglykemické účinky derivátů sulfonylmočoviny. V případě souběžné léčby se doporučuje sledování hladin krevní glukózy.

Takrolimus:

Zvýšené riziko nefrotoxicity.

Zidovudin:

Existují důkazy o zvýšeném riziku hemartrózy a hematomů u HIV pozitivních hemofiliků, kteří dostávají souběžnou léčbu zidovudinem a ibuprofenem. Během souběžného použití zidovudinu a NSA může být zvýšené riziko hematotoxicity. Doporučuje se kontrola krevního obrazu 1-2 týdny po zahájení souběžného použití.

Probenecid a sulfinpyrazon:

Léčivé přípravky, které obsahují probenecid nebo sulfinpyrazon, mohou zpomalit vylučování ibuprofenu.

Chinolonová antibiotika:

Údaje získané u zvířat ukazují, že NSA mohou zvyšovat riziko křečí spojené s chinolonovými antibiotiky. Pacienti užívající NSA a chinolony mohou mít zvýšené riziko vzniku křečí.

Inhibitory CYP2C9:

Souběžné podávání ibuprofenu s inhibitory CYP2C9 může zvýšit expozici ibuprofenu (substrát CYP2C9). Ve studii s vorikonazolem a flukonazolem (inhibitory CYP2C9) bylo prokázáno zvýšení expozice S (+) - ibuprofenu o přibližně 80 až 100 %. Pokud se podávají současně potentní inhibitory CYP2C9, zejména pokud se podává vysoká dávka ibuprofenu s vorikonazolem nebo flukonazolem je třeba zvážit snížení dávky ibuprofenu.

Mifepriston:

Pokud se NSA použijí během 8-12 dnů po podání mifepristonu, mohou účinek mifepristonu snížit.

Alkohol:

Vzhledem ke zvýšenému riziku významných nežádoucích účinků v gastrointestinálním traktu, zahrnujících krvácení, je třeba se u jedinců s chronickou konzumací alkoholu (14–20 nápojů/týden nebo více) vyhnout použití ibuprofenu.

Aminoglykosidy:

NSA mohou zpomalovat eliminaci aminoglykosidů a zvyšovat jejich toxicitu.

Bylinné extrakty:

Ginkgo biloba může umocnit riziko krvácení při podávání s NSA.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství:

Inhibice syntézy prostaglandinu může nežádoucím způsobem ovlivnit těhotenství a/nebo embryonální/fetální vývoj. Údaje z epidemiologických studií ukazují zvýšené riziko potratu a srdečních malformací a gastroschízy po použití inhibitoru syntézy prostaglandinu v časném těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací se zvýšilo z méně než 1 % na přibližně 1,5 %. Předpokládá se, že riziko se zvyšuje s dávkou a délkou léčby.

U zvířat bylo prokázáno, že podávání inhibitoru syntézy prostaglandinu vede ke zvýšení pre- a post-implantační ztráty a embryofetální letality. U zvířat, kterým byl podán inhibitor syntézy během organogenetického období, byla dále hlášena zvýšená incidence různých malformací včetně kardiovaskulárních (bod 5.3).

Od 20. týdne těhotenství může užívání ibuprofenu způsobit oligohydramnion v důsledku poruchy funkce ledvin u plodu. K tomu může dojít krátce po zahájení léčby a po jejím ukončení tento stav obvykle odezní. Kromě toho byly po léčbě ve druhém trimestru hlášeny případy konstrikce ductus arteriosus, z nichž většina po ukončení léčby odezněla. Z těchto důvodů se nemá během prvního a druhého trimestru těhotenství ibuprofen podávat, pokud to není nezbytně nutné. Pokud ibuprofen užívá žena v době, kdy se snaží otěhotnět, nebo během prvního a druhého trimestru těhotenství, má užívat co nejnížší dávku po co nejkratší dobu. Při podávání ibuprofenu po dobu několika dnů od 20. gestačního týdne je třeba zvážit předporodní monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnia a konstrikce ductus arteriosus. V případě nálezu oligohydramnia nebo konstrikce ductus arteriosus má být podávání ibuprofenu ukončeno.

Během třetího trimestru těhotenství mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinu vystavit:

Plod:

- kardiopulmonální toxicitě (předčasná konstrikce/uzávěr ductus arteriosus a pulmonální hypertenze)
- renální dysfunkci, která může progredovat do renálního selhání s oligohydramnion (viz výše)

Matku a novorozence na konci těhotenství:

- možnému prodloužení doby krvácivosti, antiagregačnímu účinku na trombocyty, který se může objevit dokonce i při velmi nízkých dávkách
- inhibici děložních kontrakcí vedoucí k oddálenému nebo prodlouženému porodu.

Proto je ibuprofen během třetího trimestru těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Kojení

Ibuprofen a jeho metabolity přechází do mateřského mléka v nízkých koncentracích. U kojenců nejsou dosud známé žádné škodlivé účinky, takže při krátkodobé léčbě doporučenými dávkami ibuprofenu není obvykle přerušeno kojení nutné.

Fertilita:

Existují určité důkazy o tom, že léky, které inhibují syntézu cyklooxygenázy/prostaglandinů, mohou způsobit poruchu plodnosti žen působením na ovulaci. Při vysazení léčby je toto reverzibilní.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při jednorázovém nebo krátkodobém použití nemá Ibuprofen Kabi žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Nicméně, výskyt relevantních nežádoucích účinků, jako je únava a vertigo, může narušit reaktivitu a schopnost řídit vozidla a/nebo obsluhovat stroje může být snížena. To platí zejména při kombinaci s alkoholem.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující četnosti se používají jako základ pro hodnocení nežádoucích účinků:

Velmi časté: $\geq 1/10$

Časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$

Méně časté: $\geq 1/1000$ až $< 1/100$

Vzácné: $\geq 1/10000$ až $< 1/1000$

Velmi vzácné: $< 1/10000$

Není známo: z dostupných údajů nelze určit

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky jsou gastrointestinálního charakteru. Zejména u starších osob (viz bod 4.4) se mohou objevit peptické vředy, perforace nebo gastrointestinální krvácení, někdy fatální. Po podání byla hlášena nauzea, zvracení, průjem, flatulence, zácpa, dyspepsie, bolest břicha, meléna, hematemeza, ulcerózní stomatitida, exacerbace kolitidy a Crohnovy choroby (viz bod 4.4). Méně často byla pozorována gastritida. Zejména riziko gastrointestinálního krvácení je závislé na velikosti dávky a trvání léčby.

Velmi vzácně byly hlášeny závažné reakce z přecitlivělosti (zahrnující reakce v místě infuze, anafylaktický šok) a závažné kožní nežádoucí reakce, jako jsou bulózní reakce včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy (Lyellův syndrom), erythema multiforme a alopecie.

Byly popsány případy exacerbace zánětů souvisejících s infekcí (např. vznik nekrotizující fasciitidy), které se vyskytly souběžně s použitím NSA. To je možná spojeno s mechanismem účinku NSA.

Během infekce varicelou se může objevit fotosenzitivita, alergická vaskulitida a ve výjimečných případech závažné kožní infekce a komplikace postihující měkké tkáně (viz bod 4.4).

Ve spojení s léčbou NSA byly hlášeny otoky, hypertenze a srdeční selhání.

Klinické studie poukazují na to, že podávání ibuprofenu, obzvláště ve vysokých dávkách (2400 mg/den), může souviset s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (například infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody) (viz bod 4.4).

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí reakce
Infekce a infestace	Velmi vzácné	Byly hlášeny případy exacerbace zánětů souvisejících s infekcí (např. vznik nekrotizující fasciitidy), které se vyskytly se souběžným použitím NSA. To pravděpodobně souvisí s mechanismem účinku NSA.

Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	Poruchy tvorby krve (anemie, agranulocytóza, leukopenie, trombocytopenie a pancytopenie). První příznaky zahrnují: horečku, bolest v krku, povrchové vředy v ústech, chřipkové příznaky, silnou únavu, krvácení z nosu a krvácení do kůže.
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Reakce z přecitlivělosti s kožní vyrážkou a svěděním a také záchvaty astmatu (s případným poklesem krevního tlaku).
	Velmi vzácné	Systémový lupus erythematosus, závažné reakce z přecitlivělosti, otok obličeje, jazyka, otok vnitřní části hrtanu s konstrikcí dýchacích cest, potížemi s dýcháním, palpitacemi, hypotenzí a život ohrožující šok.
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Úzkost, neklid
	Vzácné	Psychotické reakce, nervozita, podrážděnost, zmatenost nebo dezorientace a deprese
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Únava nebo nespavost, bolest hlavy, závratě
	Méně časté	Nespavost, agitace, podrážděnost nebo únava
	Velmi vzácné	Aseptická meningitida (ztuhlost krku, bolest hlavy, nauzea, zvracení, horečka nebo zmatenost). Zdá se, že pacienti s autoimunitním onemocněním (SLE, smíšené onemocnění pojivové tkáně) mají predispozice ke zmíněným nežádoucím účinkům.
Poruchy oka	Méně časté	Poruchy vidění
	Vzácné	Reverzibilní toxická amblyopie
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Vertigo
	Méně časté	Tinnitus
	Vzácné	Poruchy sluchu
Srdeční poruchy	Velmi vzácné	Palpitace, srdeční selhání, infarkt myokardu
	Není známo	Kounisův syndrom
Cévní poruchy	Velmi vzácné	Arteriální hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi vzácné	Astma, bronchospasmus, dušnost a sípání
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Pálení žáhy, bolest břicha, nauzea, zvracení, flatulence, průjem, zácpa a mírné gastrointestinální krvácení, které mohou ve výjimečných případech způsobovat anemii.
	Časté	Gastrointestinální vředy, někdy s krvácením a perforací. Ulcerózní stomatitida, exacerbace kolitidy a Crohnovy choroby
	Méně časté	Gastritida
	Vzácné	Stenóza jícnu, exacerbace divertikulózy, nespecifická hemoragická kolitida. Pokud dojde ke gastrointestinálnímu krvácení, může vzniknout anemie a hematemeza.
	Velmi vzácné	Ezofagitida, pankreatitida, intestinální membránovité striktury.
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné	Žloutenka, jaterní dysfunkce, poškození jater, zejména při dlouhodobé terapii, akutní hepatitida.
	Není známo	Jaterní insuficience
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Kožní erupce
	Méně časté	Kopřivka, pruritus, purpura (včetně alergické purpury), kožní vyrážka
	Velmi vzácné	Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR) (zahrnující erythema multiforme, exfoliativní dermatitidu, Stevensův-Johnsonův syndrom a toxickou epidermální nekrolýzu), alopecii.

		Fotosenzitivní reakce a alergická vaskulitida. Ve výjimečných případech se mohou během infekce varicellou objevit závažné kožní infekce a komplikace postihující měkké tkáně (viz také „Infekce a infestace“).
	Není známo	Poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom) Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Vzácné	Ztuhlost krku
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Snížený výdej moči a tvorba edémů, zejména u pacientů s arteriální hypertenzí nebo renální insuficiencí, nefrotický syndrom, intersticiální nefritida, která může být doprovázena akutní renální insuficiencí.
	Vzácné	Poškození tkáně ledvin (papilární nekróza), zejména při dlouhodobé léčbě, zvýšení sérové koncentrace kyseliny močové v krvi.
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Bolest a pálení v místě podání
	Není známo	Reakce v místě podání, jako je otok, modřiny a krvácení

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Jako příznaky předávkování se mohou objevit poruchy centrálního nervového systému zahrnující bolest hlavy, tinnitus, závrať, motání hlavy, bezvědomí a ataxii, a také bolest břicha, nauzeu a zvracení. Dále je možný výskyt gastrointestinálního krvácení a také funkčních poruch jater a ledvin. Navíc se může vyskytnout hypotenze, hyperkalemie, respirační deprese a cyanóza.

V případě závažné otravy může dojít k rozvoji metabolické acidózy.

Léčba

Léčba je symptomatická a neexistuje žádné specifické antidotum. Terapeutické možnosti léčby intoxikace jsou určeny rozsahem, úrovní a klinickými příznaky podle běžných postupů intenzivní péče.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: *nesteroidní protizánětlivá a protirevmatická léčiva. Deriváty kyseliny propionové. Ibuprofen*
ATC kód: *M01AE01*

Mechanismus účinku:

Ibuprofen je nesteroidní protizánětlivý lék, který v konvenčních modelech zánětu při experimentech na zvířatech prokázal účinnost, pravděpodobně prostřednictvím inhibice syntézy prostaglandinů. U člověka má ibuprofen antipyretický účinek, snižuje bolest a otok související se zánětem. Ibuprofen dále reverzibilně inhibuje ADP a kolagenem indukovanou agregaci krevních destiček.

Farmakodynamické účinky:

Preklinické údaje poukazují na to, že ibuprofen při současném podávání s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové může kompetitivně inhibovat její vliv na agregaci krevních destiček. Některé farmakodynamické studie ukazují, že pokud byla užita jednorázová dávka 400 mg ibuprofenu během 8 hodin před nebo do 30 minut po podání kyseliny acetylsalicylové s rychlým uvolňováním (81 mg), došlo ke snížení účinku kyseliny acetylsalicylové na tvorbu tromboxanu nebo agregaci krevních destiček. Ačkoliv panuje určitá nejistota týkající se extrapolace těchto údajů na klinickou situaci, nelze vyloučit možnost, že pravidelné a dlouhodobé užívání ibuprofenu může snížit kardioprotektivní účinek nízké dávky kyseliny acetylsalicylové. Při občasné užití ibuprofenu není klinicky významný vliv pravděpodobný (viz bod 4.5).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Přípravek Ibuprofen Kabi se podává nitrožilně, proto nedochází k žádnému procesu vstřebávání a biologická dostupnost ibuprofenu je úplná.

Po nitrožilním podání ibuprofenu u člověka je maximální koncentrace (C_{max}) S-enantiomeru (účinný) a R-enantiomeru dosažena během asi 40 minut při rychlosti infuze 30 minut.

Distribuce

Odhadovaný distribuční objem je 0,11 až 0,21 litru/kg.

Ibuprofen se významně váže na plazmatické proteiny, primárně na albumin.

Biotransformace

Ibuprofen se metabolizuje v játrech na dva neaktivní metabolity, které se společně s nemetabolizovaným ibuprofenem vylučují ledvinami jako takové nebo jako konjugáty.

Při perorální aplikaci je ibuprofen již částečně absorbován v žaludku a pak je zcela vstřebán v tenkém střevě. Po jaterním metabolismu (hydroxylaci, karboxylaci) jsou farmakologicky neaktivní metabolity zcela eliminovány, hlavně ledvinami (90 %), ale také žlučí.

Eliminace

Vylučování ledvinami je rychlé a kompletní. Eliminační poločas je asi 2 hodiny.

Linearita/nelinearita

Ibuprofen vykazuje linearitu v ploše pod křivkou plazmatické koncentrace a času po jednorázovém podání ibuprofenu (v rozsahu od 200 do 800 mg).

Farmakokinetický(é)/farmakodynamický(é) vztah(y)

Existuje korelace mezi plazmatickými hladinami ibuprofenu, jeho farmakodynamickými vlastnostmi a celkovým profilem bezpečnosti. Farmakokinetika ibuprofenu je stereoselektivní po nitrožilním a perorálním podání.

Mechanismus účinku a farmakologie nitrožilně podávaného ibuprofenu se neliší od mechanismu ibuprofenu podávaného perorálně.

Speciální populace:

Porucha renální funkce

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin byla hlášena zvýšená hladina nevázaného (S)-ibuprofenu, vyšší hodnoty AUC pro (S)-ibuprofen a zvýšené poměry enantiomerické AUC (S/R) ve srovnání se zdravými skupinami.

U pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin, kteří podstupují dialýzu, byla střední volná frakce ibuprofenu asi 3 % ve srovnání s přibližně 1 % u zdravých dobrovolníků. Závažná porucha funkce ledvin

může vést ke kumulaci metabolitů ibuprofenu. Význam tohoto účinku není znám. Metabolity se mohou odstraňovat hemodialýzou (viz bod 4.3 a 4.4).

Porucha funkce jater

U cirhotických pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (skóre Child Pugh 6-10) léčených racemickým ibuprofenem bylo pozorováno průměrně 2násobné prodloužení poločasu a enantiomerický poměr AUC (S/R) byl významně nižší ve srovnání se zdravými skupinami, což naznačuje poruchu metabolické inverze (R) ibuprofenu na aktivní (S) enantiomer (viz body 4.3 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Subchronická a chronická toxicita ibuprofenu se v experimentech na zvířatech projevily ve formě lézí a ulcerací gastrointestinálního traktu. In vitro a in vivo studie neposkytly žádné klinicky relevantní důkazy mutagenního potenciálu ibuprofenu. Ve studiích u potkanů a myši nebyly zjištěny žádné známky karcinogenních účinků ibuprofenu.

Ibuprofen inhiboval ovulaci u králíků a narušoval implantaci u různých druhů zvířat (králíci, potkani, myši). Experimentální studie u potkanů a králíků ukázaly, že ibuprofen prochází přes placentu. Po podání dávek toxických pro matku došlo ke zvýšení incidence malformací (defekty septa komor) u potomků potkanů.

Ibuprofen představuje riziko pro vodní prostředí (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Chlorid sodný
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po otevření.

Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání léčivého přípravku po prvním otevření viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Infuzní roztok Ibuprofen Kabi je ve 100ml LDPE lahvičkách v balení po 10, 20 a 40 lahvičkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Přípravek Ibuprofen Kabi je indikován k použití jako jednorázová dávka; veškerý nepoužitý roztok musí být zlikvidován. Před podáním je třeba roztok vizuálně zkontrolovat, zda je čirý a bezbarvý. Pokud jsou v něm pozorovány viditelné částice, nesmí se použít.

Tento léčivý přípravek představuje riziko pro životní prostředí (viz bod 5.3).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi s.r.o.
Na Strži 1702/65, Nusle
140 00 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

07/514/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

7. 1. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

29. 2. 2024