

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ibuprofen B. Braun 400 mg infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje ibuprofenum 4 mg.

Jedna 100ml lahvička obsahuje ibuprofenum 400 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden ml roztoku obsahuje 9,10 mg chloridu sodného (3,58 mg sodíku).

Jedna 100ml lahvička obsahuje 910 mg chloridu sodného (358 mg sodíku).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok

Čirý a bezbarvý až světle žlutý infuzní roztok prostý jakýchkoli částic.

pH: 6,8-7,8

Osmolarita: 310-360 mOsm/l

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ibuprofen B. Braun je indikován u dospělých ke krátkodobé symptomatické léčbě akutní středně silné bolesti a ke krátkodobé symptomatické léčbě horečky, pokud je intravenózní 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).

Použití je třeba omezit na situace, kde je perorální podání nevhodné. 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.

Starší pacienti

Podobně jako u všech nesteroidních protizánětlivých léků (NSA) je třeba opatrnosti při léčbě starších pacientů, protože jsou obecně náchylnější ke vzniku nežádoucích účinků (viz body 4.4 a 4.8), mají vyšší pravděpodobnost renálních, jaterních a kardiovaskulárních poruch a je pravděpodobnější, že užívají souběžně další léky. U této skupiny pacientů se proto obzvláště doporučuje podávat nejnižší účinnou dávku po co nejkratší dobu nutnou k potlačení příznaků. Léčba se má pravidelně vyhodnocovat a má být ukončena v případě, že není patrný žádný přínos nebo dojde k intoleranci.

Porucha funkce ledvin

Pokud se NSA podávají pacientům s poruchou funkce ledvin, je třeba opatrnosti. U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin se má úvodní dávka snížit a má se udržovat na nejnižší možné úrovni po nejkratší dobu, která je nutná k potlačení příznaků, současně se má monitorovat funkce ledvin. Tento léčivý přípravek je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.3).

Porucha funkce jater

Pokud se NSA podávají této skupině pacientů, je třeba opatrnosti i přes to, že nebyly pozorovány změny ve farmakokinetickém profilu. Pacienti s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater mají zahajovat léčbu sníženými dávkami, dávka se má udržovat na nejnižší možné úrovni po co nejkratší nutnou dobu a pacienti mají být pečlivě monitorováni. Tento léčivý přípravek je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Tento léčivý přípravek se nemá podávat dětem a dospívajícím. Použití přípravku Ibuprofen B. Braun nebylo studováno u dětí a dospívajících. Proto nebyla bezpečnost a účinnost stanovena.

Způsob podání:

Intravenózní podání. Ibuprofen B. Braun má být podáván pouze kvalifikovanými zdravotnickými pracovníky v prostředí, kde je k dispozici příslušné vybavení (během léčby).

Roztok se podává intravenózní infuzí po dobu 30 minut.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné NSA nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Anamnéza bronchospasmu, astmatu, rinitidy, 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 porucha funkce jater nebo ledvin.
- 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 B. Braun spolu s NSA, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2 (koxiby).

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

Gastrointestinální rizika:

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

Riziko vzniku gastrointestinálního krvácení, ulcerace a perforace stoupá se zvyšujícími se dávkami NSA, u pacientů s anamnézou vředu, zejména pokud byl komplikován krvácením nebo perforací (viz bod 4.3), a u starších pacientů. Tito pacienti mají zahájit léčbu nejnižší možnou dávkou. U těchto pacientů a také u pacientů, kteří vyžadují souběžné podávání kyseliny acetylsalicylové (ASA) v nízké dávce nebo jiných léků, které pravděpodobně zvyšují gastrointestinální riziko se má zvážit kombinovaná léčba s protektivními látkami (např. misoprostol nebo inhibitory protonové pumpy) (viz níže a bod 4.5).

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, antikoagulantia, jako je warfarin, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu nebo antiagregancia, jako je kyselina acetylsalicylová, je třeba opatrnosti (viz bod 4.5).

Pokud se objeví gastrointestinální krvácení nebo ulcerace u pacientů, kterým je podáván Ibuprofen B. Braun, 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 (2 400 mg/den), může souviset s malým 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. $\leq 1\,200$ mg/den).

Pacienti s nekontrolovanou hypertenzí, městnavým 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 (2 400 mg/den).

U pacientů léčených přípravkem Ibuprofen B. Braun 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.

Obdobně je třeba pečlivě zvážit zahájení dlouhodobé léčby u pacientů s rizikovými faktory pro kardiovaskulární příhody (např. hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, kouření), zejména pokud je nutné podávat vysoké dávky ibuprofenu (2 400 mg/den).

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

Porucha funkce 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 poruchy funkce ledvin (analgetická nefropatie). Toto riziko je vyšší u starších pacientů a pacientů s poruchou funkce 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 intravenózní 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 přípravku Ibuprofen B. Braun je nutné léčbu ukončit a zahájit symptomatickou léčbu. Je nutné, aby odborný personál zahájil nutná medicínská opatření, odpovídající symptomům.

Respirační poruchy:

Pokud se tento léčivý přípravek podává pacientům, kteří trpí bronchiálním astmatem, chronickou rinitidou nebo alergickými onemocněními 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 dobu krvácivosti a zvyšovat riziko krvácení.

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

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

Během dlouhodobého podávání ibuprofenu je nutné pravidelné monitorování jaterních hodnot, renální funkce a krevního obrazu.

U pacientů s kongenitální poruchou metabolismu porfyrinů (např. akutní intermitentní porfýrie) 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, protože existuje také při použití tohoto léčivého přípravku zvýšené riziko reakcí z přecitlivělosti.
- Pacienti, kteří trpí sennou rýmou, nosními polypy nebo chronickou obstrukční plicní nemocí, protože jsou více ohroženi alergickými reakcemi. Takové reakce se mohou projevit jako astmatické ataky (tzv. analgetiky vyvolané astma), Quinckeho edém nebo kopřivka.

Aseptická meningitida

Při použití ibuprofenu u pacientů se systémovým lupus erythematoses (SLE) byly hlášeny některé 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 proto třeba zohlednit při podávání této léčby (viz bod 4.8).

Oftalmologické účinky:

Při perorálním podání ibuprofenu byly hlášeny případy rozmazaného nebo zhoršeného vidění, skotomy a změny barevného vidění. 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.

Další:

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

Výjimečně může být varicella příčinou závažných infekčních komplikací kůže a měkkých tkání. Dosud nebylo možné vyloučit podíl NSA na zhoršování těchto infekcí. Proto se doporučuje vyhýbat se používání přípravku Ibuprofen B. Braun v případě varicelly.

Maskování symptomů základního infekčního onemocnění:

Ibuprofen 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 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.

Interference s laboratorními testy:

- doba krvácivosti (může být prodloužen 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)
- s funkčními jaterními testy: zvýšení hodnot aminotransferáz

Opatření týkající se pomocných látek:

Tento léčivý přípravek obsahuje 358 mg sodíku v jedné lahvičce, což odpovídá 17,9 % 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 synergických 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).

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

Experimentální 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 používání ibuprofenu může snížit kardioprotektivní účinek nízké dávky kyseliny acetylsalicylové. Při občasném použití ibuprofenu není klinicky významný vliv považován za pravděpodobný (viz bod 5.1).

Lithium:

Souběžné podávání ibuprofenu s léčivými přípravky obsahujícími lithium může zvyšovat sérovou hladinu lithia.

Je nezbytné kontrolovat hladinu lithia v séru.

Srdeční glykosidy (digoxin):

NSA mohou zhoršovat srdeční selhání, snižovat rychlost glomerulární filtrace a zvyšovat plazmatické hladiny srdečních glykosidů. Doporučuje se sledovat hladinu digoxinu v séru.

Fenytoin:

Plazmatické hladiny fenytoinu se mohou při souběžné léčbě ibuprofenem zvýšit, a proto se může zvýšit riziko toxicity.

Antihypertenziva (diuretika, ACE inhibitory, beta-blokátory a antagonisté angiotenzinu II):

Diuretika a ACE inhibitory mohou zvyšovat nefrotoxicitu NSA. NSA mohou snižovat účinek diuretik a ostatních antihypertenziv, včetně ACE inhibitorů a beta-blokátorů. 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 další poruše funkce ledvin a až k akutnímu selhání ledvin. Toto je obvykle reverzibilní. Proto se mají takové

kombinace používat pouze s opatrností, zejména u starších pacientů. Pacienti musí být poučeni, aby pili dostatek tekutin. Je třeba sledovat hodnoty renálních funkcí po zahájení souběžné terapie a poté v pravidelných intervalech.

Souběžné podávání ibuprofenu a ACE inhibitorů může vést v hyperkalemii.

Kalium šetřící diuretika:

Souběžné použití může způsobovat hyperkalemii (doporučuje se kontrolovat hladiny draslíku v séru).

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. klopidogrel 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 destiček.

Methotrexát:

NSA inhibují tubulární sekreci methotrexátu a mohou se objevit určité metabolické interakce vedoucí ke snížení clearance methotrexátu. Podávání ibuprofenu v průběhu 24 hodin před nebo po podání methotrexátu může vést ke zvýšené koncentraci methotrexátu a zvýšení jeho toxického účinku. 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 nesteroidními protizánětlivými léky 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 hemokoagulace.

Deriváty 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 hemartrosů a hematomů u HIV pozitivních hemofiliků, kteří dostávají souběžnou léčbu zidovudinem a ibuprofenem. Během souběžného použití zidovudinu a NSA může být zvýšené riziko hematotoxicity.

Probenecid a sulfinpyrazon:

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

Chinolonová antibiotika:

Údaje získané ze studií na zvířatech ukazují, že NSA mohou zvyšovat riziko křečí spojených 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 silné 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:

Při podávání NSA může *Ginkgo biloba* potencovat riziko krvácení.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství:

Inhibice syntézy prostaglandinů 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 prostaglandinů 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 trvání léčby.

U zvířat bylo prokázáno, že podávání inhibitoru syntézy prostaglandinů vede ke zvýšení pre- a postimplantační ztráty a embryofetální letality. U zvířat, kterým byl podán inhibitor syntézy prostaglandinů během organogenetického období, byla dále hlášena zvýšená incidence různých malformací včetně kardiovaskulárních (viz 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 odznení. Kromě toho byly, po léčbě ve druhém trimestru hlášeny případy konstrikce ductus arteriosus, z nichž většina po ukončení léčby odezněla. Z těchto důvodů nemá být během prvního a druhého trimestru těhotenství ibuprofen podáván, pokud to není nezbytně nutné. Pokud se ibuprofen používá u žen, které se pokouší otěhotnět, nebo během prvního a druhého trimestru těhotenství, má se dávka udržovat co nejnižší a trvání léčby má být co nejkratší. Přestože je intravenózní podávání ibuprofenu indikováno pouze pro léčbu trvající po dobu do 3 dnů, je třeba při podávání ibuprofenu po dobu několika dnů od 20. gestačního týdne zvážit předporodní monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnie a konstrikce ductus arteriosus. V případě nálezů oligohydramnie nebo konstrikce ductus arteriosus má být podávání ibuprofenu ukončeno.

Během třetího trimestru těhotenství mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinů:

- vystavit plod:
 - kardiopulmonální toxicitě (předčasná konstrikce / uzávěr ductus arteriosus a plicní hypertenze);
 - renální dysfunkci (viz výše);
- vystavit matku a novorozence na konci těhotenství:
 - možnému prodloužení doby krvácivosti, antiagregačnímu účinku, který se může objevit dokonce i při velmi nízkých dávkách;
 - inhibici kontrakcí dělohy vedoucí k opožděnému nebo prodlouženému porodu.

V důsledku toho je ibuprofen během třetího trimestru těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Kojení

Ibuprofen a jeho metabolity mohou přecházet do mateřského mléka v nízkých koncentracích. U kojenců nejsou dosud známy žádné škodlivé účinky, takže při krátkodobé léčbě s nižšími dávkami není přerušování kojení obecně nutné. Kojení se však doporučuje přerušit, pokud se používají vyšší dávky než 1 200 mg denně nebo po delší období, vzhledem k potenciální inhibici syntézy prostaglandinů u novorozence.

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

Ibuprofen při jednorázovém nebo krátkodobém použití nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Výskyt relevantních nežádoucích účinků, jako je únava a vertigo, však může zhoršit reaktivitu a snížit schopnost řídit vozidlo a/nebo obsluhovat stroje. To platí zejména v 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: $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$

Vzácné: $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$

Velmi vzácné: $< 1/10\,000$

Není známo: z dostupných údajů nelze určit

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky jsou gastrointestinálního charakteru. Zejména u starších pacientů se mohou objevit peptické vředy, perforace nebo gastrointestinální krvácení, někdy fatální (viz bod 4.4). Po podání byla hlášena nauzea, zvracení, průjem, flatulence, zácpa, dyspepsie, bolest břicha, melena, hemateméza, 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 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 nesteroidních protizánětlivých léků. To je možná spojeno s mechanismem účinku nesteroidních protizánětlivých léků.

Během infekce varicellou 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 edém, hypertenze a srdeční selhání.

Klinické studie poukazují na to, že podávání ibuprofenu, obzvláště ve vysokých dávkách (2 400 mg/den), může souviset s malým zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (například infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody) (viz bod 4.4).

Infekce a infestace	Velmi vzácné	Byly popsány případy exacerbace zánětů souvisejících s infekcí (např. vznik nekrotizující fasciitidy), které se vyskytly se souběžným použitím nesteroidních protizánětlivých léků. To pravděpodobně souvisí s mechanismem účinku nesteroidních protizánětlivých léků.
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	Poruchy tvorby krve (anémie, agranulocytóza, leukopenie, trombocytopenie a pancytopenie). První příznaky zahrnují: horečku, bolest v krku, povrchové vředy v ústech, potíže podobné chřipce, silnou únavu, krvácení z nosu a krvácení kůže.
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Reakce přecitlivělosti s kožními vyrážkami 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, dýchací potíže, palpitace, hypotenze 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, závrať
	Méně časté	Nespavost, agitovanost, podrážděnost nebo únava
	Velmi vzácné	Aseptická meningitida (ztuhlý krk, bolest hlavy, nauzea, zvracení, horečka nebo zmatenost). Zdá se, že pacienti s autoimunitními poruchami (SLE, smíšené onemocnění pojivové tkáně) mají predispozici ke zmíněným nežádoucím účinkům.
Poruchy oka	Méně časté	Poruchy zraku
	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 sípot
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Pyróza, bolest břicha, nauzea, zvracení, flatulence, průjem, zácpa a mírné gastrointestinální krevní ztráty, 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 divertikulární nemoci, nespecifická hemoragická kolitida Pokud dojde ke gastrointestinálnímu krvácení, může způsobit anemii a hematemézu.
	Velmi vzácné	Ezofagitida, pankreatitida, tvorba střečních membránovitých struktur.
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné	Žloutenka, jaterní dysfunkce, poškození jater, zejména při dlouhodobé terapii, akutní hepatitida.
	Není známo	Selhání jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Kožní výsev
	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	Hypersenzitivní syndrom s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom). Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP).
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Vzácné	Ztuhlý krk
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Snížený výdej moči a tvorba edémů, zejména u pacientů s arteriální hypertenzí nebo poruchou funkce ledvin, nefrotický syndrom, intersticiální nefritida, která může být doprovázena akutním poškozením ledvin.
	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 vpichu, jako je otok, hematom 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, zmatenost, nystagmus, tinnitus, závrať, točení hlavy, bezvědomí, křeče (hlavně u dětí) a ataxii, a také bolest břicha, nauzea a zvracení. Dále je možný výskyt gastrointestinálního krvácení a také funkčních poruch jater a ledvin. Navíc se může vyskytnout hypotenze, hyperkalemie, hypotermie, 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 a standardními postupy intenzivní péče.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

ATC kód: *M01AE01*

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.

Experimentální 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 okamžitým uvolňováním (81 mg), došlo ke snížení účinku kyseliny acetylsalicylové na tvorbu tromboxanu nebo agregaci destiček. Ačkoliv panuje určitá nejistota týkající se extrapolace těchto údajů na klinickou situaci, nelze vyloučit

možnost, že pravidelné a dlouhodobé používání ibuprofenu může snížit kardioprotektivní účinek nízké dávky kyseliny acetylsalicylové. Při občasném použití ibuprofenu není klinicky významný vliv považován za pravděpodobný (viz bod 4.5).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Přípravek Ibuprofen B. Braun se podává intravenózně, proto nedochází k žádnému procesu absorpce a biologická dostupnost ibuprofenu je 100 %.

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

Distribuce

Odhadovaný distribuční objem je 0,11 až 0,21 l/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.

Po perorální aplikaci je ibuprofen již částečně absorbován v žaludku a pak je zcela absorbován v tenkém střevě. Po jaterním metabolismu (hydroxylaci, karboxylaci) jsou farmakologicky neaktivní metabolity zcela eliminovány, zejména renální cestou (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 200-800 mg).

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

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

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

Porucha funkce ledvin

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 body 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 ve studiích na zvířatech projevila především ve formě lézí a ulcerací v gastrointestinálním traktu. *In vitro* a *in vivo* studie neposkytly žádné klinicky relevantní důkazy mutagenního potenciálu ibuprofenu. Ve studiích na potkanech a myších nebyly zjištěny žádné důkazy kancerogenních účinků ibuprofenu.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Arginin
Chlorid sodný
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Hydroxid sodný (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

3 roky

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po otevření.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání po prvním otevření léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Primárním balením je 100ml LDPE lahvička s uzávěrem Twincap v balení po 10 lahvičkách a 20 lahvičkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tento léčivý přípravek 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 až světle žlutý. Pokud jsou viditelné jakékoli částice, nesmí se použít.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Německo

Poštovní adresa:

B. Braun Melsungen AG
34209 Melsungen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

07/866/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 10. 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 14. 9. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 4. 2024