

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Brufen Rapid 400 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje ibuprofenum 400 mg (ve formě ibuprofenum lysinicum).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Bílé až téměř bílé, oválné, bikonvexní potahované tablety se zkosenými hranami, na jedné straně s černým potiskem „M IL2” a na druhé straně bez potisku.

Rozměry: 17,9 mm ± 0,3 mm x 9,2mm ± 0,3mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Symptomatická léčba mírné až středně silné bolesti jako je bolest hlavy, akutní bolest hlavy u migrenózního záchvatu s aurou nebo bez aury, bolest zubů, menstruační bolest, horečka a bolest při akutním zánětu horních cest dýchacích.

Symptomatická léčba bolesti a zánětu u zánětlivých kloubních onemocnění (např. revmatoidní artritida), degenerativních kloubních onemocnění (např. osteoartróza) a bolestivý otok a zánět po poranění měkkých tkání.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dospělí a dospívající ≥ 40 kg tělesné hmotnosti (12 let a starší):

Úvodní dávka: 400 mg. Pokud je to nutné, může být užita další dávka 400 mg. Odpovídající interval by měl být zvolen na základě symptomů a doporučené denní maximální dávky. Interval by neměl být kratší než 6 hodin při dávce 400 mg. Nepřekračujte denní dávku 1200 mg během 24 hodin.

Revmatická onemocnění

Dávka ibuprofenu závisí na věku pacienta a tělesné hmotnosti. Doporučené dávkování u dospělých se pohybuje mezi 1200 mg a 2400 mg ibuprofenu denně. Maximální jednotlivá denní dávka pro dospělého

nesmí překročit 800 mg ibuprofenu.

Věk	Jednotlivá dávka v mg	Maximální denní dávka v mg
Dospělí	600 mg ibuprofenu	1200-2400 mg ibuprofenu

Obvyklá dávka je 400-600 mg 3krát denně. U některých pacientů může být účinná udržovací dávka 600-1200 mg denně. V případě akutního a závažného zhoršení lze dávku zvýšit na maximum 2400 mg a podávat ve 3 nebo 4 rozdělených dávkách.

Při revmatických onemocněních se doporučuje užívat ibuprofen po delší dobu. O délce léčby rozhodne ošetřující lékař.

K léčbě migrény se užívá dávka 2 tablety po 200 mg nebo jedna tableta po 400 mg v jednotlivé dávce, pokud je to nutné, užívá se dávka 400 mg v intervalu 4 až 6 hodin. Nepřekračujte dávku 1200 mg během 24 hodin.

Pediatrická populace

Ibuprofen je kontraindikován u dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 40 kg a u dětí do 12 let.

Pokud je u dětí od 12 let věku a u dospívajících nutné podávat tento léčivý přípravek déle než 3 dny nebo pokud se zhorší příznaky onemocnění, je třeba vyhledat lékaře.

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

Pokud symptomy onemocnění přetrvávají nebo se zhoršují po době léčby delší než 5 dní, nebo pokud je přípravek třeba užívat déle než 10 dní, pacienti se musí poradit s lékařem.

Starší pacienti

Není nutná speciální úprava dávky. Vzhledem k možnému profilu nežádoucích účinků se doporučuje zvláště pečlivé monitorování starších pacientů (viz bod 4.4).

Pacienti s citlivým žaludkem

Pacienti s citlivým žaludkem by měli ibuprofen užívat s jídlem.

Užití ibuprofenu po jídle může opozdit nástup jeho účinku. Pokud k tomuto dojde, další ibuprofen nesmí být užit jinak, než je uvedeno v bodě 4.2 (Dávkování), nebo dokud neuplyne příslušný interval mezi dávkami.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není třeba snižovat dávky. Pro pacienty se závažnou poruchou funkce ledvin viz bod 4.3.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater není třeba snižovat dávky. Pro pacienty se

závažnou poruchou funkce jater viz bod 4.3.

Způsob podání:

Perorální podání a pouze krátkodobé užívání. Tablety ibuprofenu se polykají celé a zapíjejí se dostatečným množstvím vody. Tablety se nesmějí kousat.

4.3. Kontraindikace

Ibuprofen je kontraindikován u pacientů:

- s hypersensitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- s předchozí hypersenzitivní reakcí (např. bronchospasmus, angioedém, rinitida, urtikarie nebo astma) na kyselinu acetylsalicylovou (ASA) nebo jiné nesteroidní protizánětlivé látky (NSAID);
- aktivní nebo anamnesticky rekurentní peptický vřed/hemoragie (dvě nebo více epizod prokázané ulcerace nebo krvácení);
- anamnesticky gastrointestinální krvácení nebo perforace ve vztahu k předchozí léčbě nesteroidními antirevmatiky;
- se závažným selháním jater, závažným selháním ledvin nebo závažným srdečním selháním (třída IV dle NYHA) (viz bod 4.4);
- dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 40 kg nebo u dětí do 12 let;
- s cerebrovaskulárním nebo jiným aktivním krvácením;
- s poruchami krvetvorby neurčené příčiny;
- se závažnou dehydratací (způsobenou zvracením, průjmem nebo nedostatečným příjmem tekutin);
- během třetího trimestru těhotenství (viz též bod 4.6).

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Výskyt nežádoucích účinků může být snížen podáváním nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nutnou ke zlepšení příznaků (viz účinky na gastrointestinální trakt a kardiovaskulární systém).

Opatrnost je třeba při podávání ibuprofenu pacientům trpícím následujícími potížemi, které se mohou zhoršit:

- kongenitální poruchy metabolismu porfyrinu (např. akutní rekurentní porfyrie);
- poruchy srážlivosti krve (ibuprofen může prodloužit dobu krvácení);
- okamžitě po velkém chirurgickém zákroku;
- systémový lupus erythematosus a smíšené onemocnění pojivové tkáně (např. zvýšené riziko aseptické meningitidy) (viz bod 4.8);
- u pacientů trpících sennou rýmou, nosními polypy nebo chronickou obstrukční plicní nemocí, protože u těchto pacientů existuje zvýšené riziko alergických reakcí. Alergické reakce se mohou projevit jako záchvaty astmatu (tak zvané analgetické astma), Quinckeho edém nebo urtikarie;
- u pacientů, kteří reagují alergicky na jiné látky, protože existuje zvýšené riziko reakcí z precitlivělosti po užití ibuprofenu.

Starší pacienti:

Starší pacienti mají zvýšenou četnost nežádoucích reakcí na NSAID, a to zejména gastrointestinální krvácení a perforace, které mohou být fatální (viz bod 4.2).

Účinky na respirační systém:

U pacientů s bronchiálním astmatem nebo alergickým onemocněním i v anamnéze, může dojít ke vzniku bronchospasmu.

Další NSAID přípravky:

Ibuprofen by neměl být podáván společně s jinými nesteroidními antirevmatiky včetně selektivních inhibitorů 2-cyklooxygenázy, protože zvyšují riziko nežádoucích účinků (viz bod 4.5).

Vliv na ledviny:

Poškození ledvin jako renální funkce se může dále zhoršit (viz bod 4.3 a 4.8).

Obecně platí, že návykový příjem analgetik, zejména kombinace několika léčivých látek tlumících bolest, může vést k trvalému poškození ledvin s rizikem renálního selhání (analgetická nefropatie). Toto riziko může být zvýšeno při fyzické námaze spojené se ztrátou solí a dehydratací. Proto je třeba se toho vyvarovat.

U dehydrovaných dětí a dospívajících existuje riziko poruchy funkce ledvin.

Vliv na játra:

Jaterní dysfunkce (viz body 4.3 a 4.8).

Je vhodné přerušit léčbu ibuprofenem, pokud se v souvislosti s jeho podáváním zhorší jaterní funkce. Po přerušení léčby se obvykle zdravotní stav normalizuje. Také je vhodné občasné monitorovat glykémii.

Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky:

Je vyžadována opatrnost (porada s lékařem nebo lékárníkem) před začátkem léčby pacientů s anamnézou hypertenze a/nebo srdečního selhání, protože byly hlášeny případy retence tekutin, hypertenze a edémů v souvislosti s léčbou NSAID.

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).

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

U pacientů léčených přípravkem Brufen Rapid 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.

Porucha plodnosti žen:

Existují důkazy o tom, že léky, které inhibují cyklooxygenázu/syntézu prostaglandinů, ovlivňují ovulaci a tím mohou způsobovat poškození ženské plodnosti. Poškození je reverzibilní a odezní po ukončení terapie (viz bod 4.6).

Gastrointestinální účinky:

Pacientům s gastrointestinálními chorobami v anamnéze (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba) musí být NSAID podávána s opatrností, protože se jejich stav může touto léčbou zhoršit (viz bod 4.8).

Gastrointestinální krvácení, ulcerace a perforace, které mohou být fatální, byly hlášeny u všech nesteroidních antirevmatik kdykoliv během léčby, s varujícími příznaky ale i bez nich, i bez předchozí anamnézy závažných gastrointestinálních příhod.

Riziko gastrointestinálního krvácení, ulcerací a perforací stoupá se zvyšující se dávkou přípravku, u pacientů s anamnézou peptického vředu, zejména pokud byl komplikován krvácením nebo perforací (viz bod 4.3), a u starších osob. Tito pacienti by měli zahajovat léčbu nejnižší možnou dávkou.

Kombinovaná léčba s protektivními látkami (např. misoprostol nebo inhibitory protonové pumpy) by měla být u těchto pacientů zvážena, a také u pacientů vyžadujících souběžné podávání nízkých dávek ASA, nebo jiných léčivých látek, které mohou zvýšit gastrointestinální riziko (viz níže a bod 4.5).

Pacienti s anamnézou gastrointestinální toxicity, obzvláště pokud jde o starší pacienty, musí hlásit jakékoli neobvyklé abdominální symptomy (hlavně gastrointestinální krvácení), obzvláště v počátečním stádiu léčby.

Opatrnost se doporučuje u pacientů užívajících souběžnou léčbu, která by mohla zvyšovat riziko ulcerací nebo krvácení, jako např. perorálně podávané kortikosteroidy, antikoagulancia jako warfarin, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu nebo antiagregancia jako ASA (viz bod 4.5).

Pokud dojde u pacientů užívajících ibuprofen ke gastrointestinálnímu krvácení nebo vzniknou ulcerace, je nutné léčbu přerušit.

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).

Výjimečně mohou být původcem závažných infekcí kůže a měkkých tkání plané neštovice (varicella).

V současné době nelze vyloučit, že nesteroidní antirevmatika nepřispívají ke zhoršení těchto infekcí. V případě planých neštovic se proto nedoporučuje ibuprofen užívat.

Maskování symptomů základního infekčního onemocnění

Brufen Rapid 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 Brufen Rapid 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.

Ostatní

Závažné akutní hypersenzitivní reakce (např. anafylaktický šok) jsou pozorovány velmi vzácně. Při prvních příznacích hypersenzitivní reakce po užití/podání ibuprofenu je nutno léčbu ukončit. Zkušený personál by pak měl nasadit léčbu podle symptomů.

Ibuprofen může přechodně inhibovat funkci krevních destiček (agregaci trombocytů). Proto se doporučuje pečlivě sledovat pacienty s poruchami koagulace.

Při dlouhodobém podávání ibuprofenu je nutná pravidelná kontrola hladiny jaterních enzymů, funkce ledvin a krevního obrazu.

Dlouhodobé užívání jakýchkoli léčiv proti bolesti hlavy může tyto bolesti zhoršit. Pokud tento stav nastane nebo jej lze předpokládat, je nutné, aby se pacient poradil s lékařem, a léčbu je třeba přerušit. Na diagnózu bolesti hlavy z nadměrného užívání medikace je třeba mít podezření u pacientů s pravidelnou nebo každodenní bolestí hlavy i přes (nebo právě v důsledku) pravidelné užívání léků proti bolesti hlavy. Tato diagnóza nesmí být léčena zvýšenými dávkami léčivého přípravku.

Během léčby ibuprofenem byly u pacientů s autoimunitními chorobami (jako je systémový lupus erythematosus, smíšené onemocnění pojivové tkáně) zaznamenány případy aseptické meningitidy jako ztuhlý krk, bolest hlavy, nauzea, zvracení, horečka nebo dezorientace.

Nemá se konzumovat alkohol, protože může zesílit nežádoucí účinky NSAID, hlavně ty, které postihují gastrointestinální trakt nebo centrální nervový systém.

Pacienti užívající ibuprofen musí oznámit svému lékaři příznaky nebo symptomy gastrointestinálních vředů nebo krvácení, rozmazaného vidění nebo jiných očních obtíží, kožní vyrážku, přibývání na váze nebo otoky.

Pokud se objeví problémy se zrakem, neostře vidění, skotom nebo poruchy vnímání barev, je nutno léčbu přerušit.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ibuprofen se nemá užívat v kombinaci s:

Kyselina acetylsalicylová

Současné 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 užívání ibuprofenu může snížit kardioprotektivní účinek nízké dávky kyseliny acetylsalicylové. Při občasném užití ibuprofenu není klinicky významný vliv pravděpodobný (viz bod 5.1).

Ostatní NSAID včetně salicylátů a selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2: Vyhněte se souběžnému užívání dvou nebo více NSAID, protože toto může zvýšit riziko gastrointestinálních vředů a krvácení způsobených synergickým efektem (viz bod 4.4.).

Antikoagulancia: NSAID mohou zvyšovat účinnost antikoagulancií, jako např. warfarinu (viz bod 4.4).

Diuretika, ACE inhibitory, beta-receptory a antagonisté angiotensinu II:

NSAID mohou snížit účinek diuretik a dalších antihypertenziv. U některých pacientů se sníženou renální funkcí (např. dehydratovaní pacienti nebo starší pacienti se sníženou renální funkcí) může souběžné podávání s inhibitorem ACE, beta-blokátory či antagonisty angiotensinu II a látek inhibujících cyklooxygenázu vést k dalšímu zhoršení renální funkce včetně možného akutního renálního selhání, které je obvykle reverzibilní. Proto by tato kombinace měla být podávána s opatrností, zejména u starších pacientů. Pacienti by měli být adekvátně hydratováni a je třeba zvážit monitorování renální funkce po zahájení souběžné terapie, a dále v pravidelných intervalech.

Kalium šetřící diuretika: Souběžné podávání ibuprofenu a kalium šetřících diuretik může vést k hyperkalemii (doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru).

Kortikosteroidy: Zvýšené riziko nežádoucích účinků, hlavně postižení gastrointestinálního traktu (gastrointestinální vředy nebo krvácení (viz bod 4.4)).

Antiagregancia a selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI): zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).

Digoxin: NSAID mohou zhoršit srdeční selhání, snížit GFR a zvýšit plazmatické hladiny digoxinu. Při správném používání není monitorování plazmatických koncentrací digoxinu obvykle zapotřebí.

Fenytoin: Souběžné podávání ibuprofenu s přípravky obsahujícími fenytoin může zvýšit hladiny fenytoinu v séru. Při správném používání není monitorování plazmatických koncentrací fenytoinu obvykle zapotřebí (maximálně po dobu 4 dnů).

Lithium: Existují důkazy možného zvýšení plazmatických hladin lithia při souběžném podávání s ibuprofenem. Při správném používání není monitorování plazmatických koncentrací lithia obvykle zapotřebí.

Methotrexát: Podávání ibuprofenu během 24 hodin před nebo po podání methotrexátu může vést ke zvýšeným koncentracím methotrexátu a ke zvýšení jeho toxického účinku.

Cyklosporin: Riziko poškození ledvin způsobené cyklosporinem při souběžném podávání některých nesteroidních protizánětlivých léčiv je zvýšené. Tento účinek také nelze vyloučit při podávání kombinace cyklosporinu s ibuprofenem.

Mifepriston: NSAID by neměla být používána po dobu 8-12 dní po podání mifepristonu, protože NSAID mohou snížit účinek mifepristonu.

Sulfínpyrazon: Léčivé přípravky s obsahem sulfínpyrazonu mohou zpozdit vylučování ibuprofenu.

Probenecid: Léčivé přípravky s obsahem probenecidu mohou snížit clearance NSAID a mohou zvýšit jejich sérové koncentrace.

Takrolimus: Při souběžném podávání NSAID a takrolimu se zvyšuje riziko nefrotoxicity.

Zidovudin: Při souběžném podávání NSAID a zidovudinu je zvýšené riziko hematologické toxicity. Doporučuje se sledovat krevní obraz 1-2 týdny po začátku souběžného podávání.

Existuje důkaz zvýšeného rizika hemartróz a hematomů u HIV pozitivních pacientů s hemofilii léčených současně zidovudinem a ibuprofenem.

Sulfonylurea: NSAID mohou jak zvýšit, tak snížit hypoglykemický vliv sulfonylurey. V případě souběžné léčby je třeba opatrnosti.

Chinolonová antibiotika: údaje získané u zvířat nasvědčují tomu, že NSAID mohou zvýšit riziko křečí spojené s chinolonovými antibiotiky. Pacienti užívající NSAID a chinolony mohou mít zvýšené riziko výskytu křečí.

Alkohol, bisfosfonáty, oxpentifylin (pentoxifylin) a sulfínpyrazon: Mohou zvýšit gastrointestinální nežádoucí účinky a riziko krvácení nebo vzniku vředů.

Baklofen: Zvýšená toxicita baklofenu.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Inhibice syntézy prostaglandinů může mít nežádoucí vliv na těhotenství a fetální/embryonální vývoj. Data z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko potratů a kardiálních malformací a gastroschízy po užívání inhibitorů syntézy prostaglandinů v počátku těhotenství. Předpokládá se, že se riziko zvyšuje s dávkou a délkou terapie.

U zvířat se prokázalo, že podání inhibitorů syntézy prostaglandinů vede k zvýšení pre- a post implantačních ztrát a k embryo-fetální letalitě. Navíc byla u zvířat, která v průběhu organogeneze dostávala inhibitory syntézy prostaglandinů, popsána zvýšená incidence různých malformací, včetně kardiovaskulárních.

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 nemá být během prvního a druhého trimestru těhotenství ibuprofen podáván, pokud to není nevyhnutelné. Pokud ibuprofen užívá žena, která se snaží otěhotnět, nebo je v prvním či druhém trimestru těhotenství, má užívat co nejnižší dávky a léčba má být co nejkratší. 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 všechny inhibitory syntézy prostaglandinů mohou vystavovat plod:

- kardiopulmonální toxicitě (předčasná konstrikce/ uzávěr duktus arteriosus a pulmonální hypertenze);
- renální dysfunkci, (viz výše);

matku a novorozence na konci těhotenství:

- možnému prodloužení doby krvácení, antiagregačnímu účinku, které se mohou vyskytnout dokonce i při velmi nízkých dávkách
- inhibici děložních kontrakcí vedoucí k opožděnému nebo prodlouženému porodu.

Proto je přípravek Brufen Rapid kontraindikován ve třetím trimestru těhotenství (viz body 4.3 a 5.3).

Kojení

Ibuprofen a jeho metabolity přecházejí v nízkých koncentracích do mateřského mléka. V současné době nejsou známy škodlivé účinky na kojence. Proto lze ibuprofen krátkodobě užívat během kojení v doporučených dávkách při léčbě bolesti a horečky. Bezpečnost po dlouhodobém užívání nebyla stanovena.

Fertilita

Existují určité důkazy, že léčivé přípravky, které inhibují cyklooxygenázu/syntézu prostaglandinů, mohou zhoršit plodnost ženy účinkem na ovulaci. Poškození je reverzibilní a odezní po ukončení léčby.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ibuprofen nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Ale vzhledem k tomu, že při užívání velkých dávek mohou nastat nežádoucí účinky jako závratě, ospalost, vertigo a poruchy vidění (hlášené méně často), může být v jednotlivých případech schopnost řídit auto a obsluhovat stroje snížena. To platí ve větší míře při kombinaci s alkoholem.

4.8. Nežádoucí účinky

Možné nežádoucí účinky jsou účinky zaznamenané u kyseliny ibuprofenové.

Nežádoucí účinky jsou většinou závislé na dávce a liší se individuálně. Zejména riziko výskytu gastrointestinálního krvácení závisí na velikosti dávky a délce léčby. Další známé rizikové faktory viz bod 4.4.

Následující nežádoucí účinky jsou spojeny s krátkodobým užíváním ibuprofenu v nízkých dávkách (u mírné až středně těžké bolesti a horečky až do 1200 mg denně. U jiných indikací nebo při dlouhodobé léčbě se mohou vyskytnout další nežádoucí účinky).

Nežádoucí účinky spojené s užíváním ibuprofenu jsou uvedeny v následující tabulce podle tříd orgánových systémů a četností výskytu. Četnosti výskytu jsou definovány následovně: 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 ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé kategorii četnosti výskytu jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající četnosti.

Třídy orgánových systémů	Četnost výskytu	Nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	Poruchy krvetvorby ¹
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivní reakce s kopřivkou a svěděním ²
	Velmi vzácné	Závažné hypersenzitivní reakce. Symptomy mohou zahrnovat: otok obličeje, jazyka a hrtanu, edém, dyspnoe, tachykardii, hypotenzi (anafylaxe, angioedém nebo těžký šok) ²
Psychiatrické poruchy	Vzácné	Zmatenost, halucinace
	Není známo	Psychotické poruchy, deprese
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy, somnolence, vertigo, únava, agitovanost, závratě, nespavost, podrážděnost
	Velmi vzácné	Aseptická meningitida
Poruchy oka	Není známo	Amblyopie ⁴ , rozmazané vidění ⁴ , snížené vidění ⁴
Poruchy ucha a labyrintu	Vzácné	Tinnitus
Srdeční poruchy	Velmi vzácné	Palpitace, infarkt myokardu, akutní plicní edém
	Není známo	Srdeční selhání, edém, Kounisův syndrom
Cévní poruchy	Není známo	Arteriální hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	Rinitida
	Velmi vzácné	Exacerbace astmatu
	Není známo	Bronchospasmus, astma nebo dyspnoe ²
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Pálení žáhy, bolest břicha, nauzea, dyspepsie, průjem, plynatost, zácpa a zvracení ⁵
	Časté	Peptický vřed ⁶ , gastrointestinální perforace nebo krvácení ⁶ , meléna, zvracení krve, vředy v ústech, kolitida

	Méně časté	Gastritida
	Velmi vzácné	Ezofagitida, pankreatitida, zúžení střev
	Není známo	Exacerbace kolitidy a Crohnovy choroby ⁷
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné	Porucha funkce jater, poškození jater hlavně při dlouhodobém užívání, selhání jater, akutní hepatitida, žloutenka ⁸
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Fotosenzitivita, kožní vyrážka ²
	Velmi vzácné	Závažné formy kožních reakcí s komplikacemi infekce měkkých tkání se mohou vyskytnout během onemocnění planými neštovicemi, nekrotizující fasciitidy, exfoliativní dermatitidy, vyrážky s puchýři, včetně Stevens-Johnsonova syndromu, erythemy multiforme a toxické epidermální nekrolýzy ²
	Není známo	Alopecie ⁹ , hypersenzitivní syndrom s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom), akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Vznik edému hlavně u pacientů s arteriální hypertenzí nebo poruchou funkce ledvin, nefrotickým syndromem a intersticiální nefritidou, která může být doprovázena selháním ledvin. ¹⁰
	Vzácné	Renální papilární nekróza ¹⁰
	Velmi vzácné	Akutní selhání ledvin ¹⁰ , dysurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Není známo	Poruchy menstruačního cyklu
Vyšetření	Vzácné	Zvýšení hladin dusíku močoviny v krvi, sérových aminotransferáz a alkalické fosfatázy, snížení hodnot hemoglobinu a hematokritu, inhibice agregace krevních destiček, snížení hladiny kalcia v séru, zvýšení hladiny kyseliny močové v séru
	Není známo	Prodloužení krvácení ¹¹

Popis vybraných nežádoucích účinků

¹ Příklady zahrnují anemii, leukopenii, trombocytopenii, pancytopenii a agranulocytózu. Prvotní známky: horečka, bolest v krku, povrchové vředy v ústech, příznaky podobné chřipce, příznaky vyčerpání, krvácení z nosu a kůže.

² Hypersenzitivní reakce: mohou zahrnovat (a) nespecifické alergické reakce a anafylaxi, (b) podrážděnost dýchacích cest, včetně astmatu, exacerbace astmatu, bronchospasmu a dyspnoe, nebo (c) různé kožní reakce jako je urtikarie, exantém a purpura, méně často spojené s pruritem. Hlášen byl angioedém a ve vzácných případech exfoliativní dermatitida s puchýři, zahrnující toxickou epidermální nekrolýzu, Stevens-Johnsonův syndrom a erythemu multiforme. U některých reakcí včetně meningeálního podráždění a letargie se

předpokládá, že mohou souviset s hypersenzitivními reakcemi. Systémový lupus erythematoses a další onemocnění pojiva jsou rizikovými faktory pro závažné případy generalizovaných hypersenzitivních reakcí. Generalizované hypersenzitivní reakce jsou méně časté. Příznaky mohou zahrnovat horečku s vyrážkou, bolest břicha, bolest hlavy, nauzeu a zvracení, známky poškození jater a dokonce meningeální příznaky. Ve vzácných případech může ibuprofen u predisponovaných pacientů vyvolat bronchospasmus.

³ Mechanismus patogeneze aseptické meningitidy indukované léky není zcela znám. Dostupné údaje týkající se aseptické meningitidy související s NSAID poukazují na hypersenzitivní reakci (kvůli časové souvislosti s užitím léku a vymizením příznaků po jeho vysazení). Během léčby ibuprofenem byly u pacientů s autoimunitními onemocněními (systémový lupus erythematoses a smíšené onemocnění pojivové tkáně) v ojedinělých případech pozorovány symptomy aseptické meningitidy jako ztuhlá šíje, bolest hlavy, nauzea, zvracení, horečka a dezorientace.

⁴ Byly hlášeny reverzibilní účinky.

⁵ Nejčastější nežádoucí účinky jsou gastrointestinální nežádoucí účinky.

⁶ Méně často s fatálními následky, zejména u starších pacientů. Viz „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“.

⁷ Viz bod 4.4.

⁸ Hepatotoxické reakce se mohou vyskytnout jako součást generalizovaných hypersenzitivních reakcí.

⁹ Byla hlášena reverzibilní alopecie u žen černé pleti.

¹⁰ Zejména při dlouhodobém užívání, které je spojeno se zvýšením koncentrace močoviny v séru, sníženým objemem moči a otokem. Včetně renální papilární nekrózy.

¹¹ Ibuprofen v dávkách přesahujících 1000 mg může prodloužit dobu krvácení.

Klinické studie a epidemiologická data ukazují, že podávání ibuprofenu, zejména ve vysokých dávkách (2400 mg denně) a při dlouhodobém užívání, může být spojeno s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (např. infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody) (viz bod 4.4).

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

U dětí může požití více než 400 mg/kg ibuprofenu vyvolat symptomy z předávkování. U dospělých není jasně dán vztah mezi velikostí dávky a reakcí pacienta. Poločas předávkování je 1,5 – 3 hodiny.

Příznaky

Pokud pacient současně neužil další léky, jsou významně vyšší dávky všeobecně dobře tolerovány. Většina pacientů, kteří užili klinicky významná množství NSAID, nebude mít jiné příznaky než nauzeu, zvracení, bolest v epigastriu nebo méně často průjem. Tinnitus, bolest hlavy a gastrointestinální krvácení jsou také možné. V závažnějších případech byl zaznamenán toxický účinek na centrální nervový systém projevující se závratí, ospalostí, příležitostně excitovaností nebo desorientací, ztrátou vědomí (u dětí také myoklonickými záchvaty) nebo kómatem. Občas se u pacientů objeví křeče. Při závažné otravě se může vyskytnout metabolická acidóza a prodloužení protrombinového času/INR, pravděpodobně v důsledku narušení účinku faktorů srážlivosti v krevním oběhu. Může dojít k akutnímu renálnímu selhání a poškození jater. U astmatiků je možná exacerbace astmatu. Dále je také možná hypotenze, dechová deprese a cyanóza.

Léčba

Specifické antidotum není k dispozici. Léčba by měla být symptomatická a podpůrná se zachováním průchodnosti dýchacích cest a monitorováním srdečních a vitálních funkcí až do stabilizace. V případě potřeby se má upravit rovnováha elektrolytů v séru. Forsírovaná diuréza a hemodialýza nejsou užitečné, protože ibuprofen je extenzivně metabolizován a je téměř zcela vázán na plazmatické proteiny. Výplach žaludku nebo perorální podání aktivního uhlí je indikováno do 1 hodiny po požití velké toxické dávky. V případě gastrointestinálního krvácení může aktivní uhlí ztížit endoskopii. V případě četných nebo dlouhodobých křečí je třeba léčit intravenózním diazepamem nebo lorazepamem. Při astmatu je třeba podat bronchodilatancia. Není známo specifické antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: nesteroidní protizánětlivá a protirevmatická léčiva, deriváty kyseliny propionové

ATC skupina: M01A E01

Mechanismus účinku

Ibuprofen-lysin je lysinová sůl ibuprofenu, derivátu kyseliny propionové. Ibuprofen je nesteroidní protizánětlivě působící léčivý přípravek (NSAID), který v konvenčních experimentálních modelech zánětu u zvířat prokázal účinek daný inhibicí syntézy prostaglandinů. U lidí ibuprofen snižuje se zánětem spojenou bolest, otoky a horečku. Vedle toho ibuprofen reverzibilně inhibuje ADP a kolagenem navozenou agregaci trombocytů.

Po orálním podání se ibuprofen-lysin disociuje na kyselinu ibuprofenovou a lysin. Lysin nemá žádnou

farmakologickou aktivitu. Z tohoto důvodu jsou farmakologické vlastnosti lysinové soli ibuprofenu stejné jako kyseliny ibuprofenové.

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 h před nebo do 30 min po podání kyseliny acetylsalicylové s rychlým uvolňováním (81 mg), došlo ke sníženému 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 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

Většina farmakokinetických údajů získaných po podávání kyseliny ibuprofenové se také týká ibuprofen-lysinu.

Po perorálním podání se ibuprofen absorbuje částečně v žaludku a dále pak úplně v tenkém střevě.

Po metabolismu v játrech (hydroxylace, karboxylace) se farmakologicky neúčinné metabolity kompletně vylučují, hlavně renální cestou (90%), ale také žlučí. Eliminační poločas je u zdravých osob a u pacientů s onemocněním jater a ledvin 1,8 – 3,5 hodin, vazba na plazmatické proteiny je cca 99%.

Maximální plazmatické hladiny je po orálním podání kyseliny ibuprofenové ve farmaceutické formě s normálním uvolňováním dosaženo za 1 – 2 hodiny. Ibuprofen se však vstřebává z gastrointestinálního traktu rychleji po perorálním podání tablet ibuprofen-lysinu.

U starších osob nebyl zaznamenán žádný specifický rozdíl ve farmakokinetickém profilu.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Subchronická a chronická toxicita ibuprofenu v pokusech na zvířatech se projevila zejména v lézích a ulceracích gastrointestinálního traktu. Pokusy *in vitro* a *in vivo* neodhalily klinicky relevantní důkazy mutagenních účinků ibuprofenu. Ve studiích na potkanech a myších nebyly zjištěny důkazy karcinogenních účinků ibuprofenu.

Ibuprofen způsobuje inhibici ovulace u králíků a poruchu implantace u různých zvířecích druhů (králík, potkan, myš). Experimentální studie u potkanů a králíků prokázaly, že ibuprofen přechází přes placentu, po podání dávky toxické pro matku byl pozorován zvýšený počet malformací u potomků (ventrikulární defekt septa).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrystalická celulóza (E460)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)
Krospovidon (E1202)
Povidon (E1201)
Magnesium-stearát (E572)
Mastek (E553b)

Potah tablety

Hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E1203)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol (E1521)
Mastek (E553b)

Potisk

Šelak
Černý oxid železitý (E172)
Roztok amoniaku (E527)

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky

Lahvičky: Doba použitelnosti po prvním otevření je 60 dní. Lahvičku uchovávejte dobře uzavřenou.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Balení v HDPE lahvičce se skládá z bílé neprůhledné HDPE lahvičky s bílým neprůhledným uzávěrem s Al těsnicí vložkou a vysoušedlem (silikagel).

Poznámka: Na základě požadavku trhu může být HDPE lahvička vložena do papírové krabičky.

Nemocniční balení v HDPE lahvičce se skládá z bílé neprůhledné HDPE lahvičky s bílým neprůhledným uzávěrem s Al těsnicí vložkou a vysoušedlem (silikagel).

Poznámka: Na základě požadavku trhu může být HDPE lahvička vložena do papírové krabičky.

Balení v blistru se skládá z bílého neprůhledného PVC laminovaného polyethylenem, které je dále potažené PVdC na jedné straně a tvrzenou hliníkovou folií se za tepla nanášeným lakem na straně druhé

(PVC/PE/PVdC).

Balení v blistru tvarovaném za studena se skládá ze za studena tvarovaného laminátu (hliníková folie laminovaná na orientovaný polyamid na jedné straně a laminovaná na PVC na druhé straně, tj. OPA/Al/PVC) na jedné straně a tvrzené hliníkové folie potažené za tepla nanášeným lakem VMCH na straně druhé.

Velikost balení:

Blistry: 12, 24, 30, 50, 100, 200 tablet

Lahvičky: 100 tablet, 200 tablet (nemocniční balení)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

29/407/13-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. 10. 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 31. 12. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 3. 2024