

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

BRUFEN INSTANT 400 mg šumivý granulát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedno vrečko obsahuje 400 mg ibuprofenu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Jedno vrečko tiež obsahuje 2222 mg sacharózy a 131 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Šumivý granulát.

Biely granulát s pomarančovou príchuťou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

U dospelých a dospievajúcich starších ako 12 rokov (≥ 40 kg)

- Akútna mierna až stredne silná bolesť, ako je bolesť hlavy a bolesť zubov.
- Primárna dysmenorea.
- Horúčka.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Nežiaduce účinky možno minimalizovať podávaním najnižšej účinnej dávky počas najkratšej potrebnej doby na kontrolu príznakov (pozri časť 4.4).

Dávka ibuprofenu závisí od veku a telesnej hmotnosti pacienta. Maximálna jednorazová denná dávka ibuprofenu pre dospelých a dospievajúcich nesmie presiahnuť 400 mg.

Dospelí a dospievajúci starší ako 12 rokov (≥ 40 kg)

400 mg v jednej dávke alebo 400 mg trikrát denne s intervalom medzi jednotlivými dávkami najmenej 4 až 6 hodín.

Viac ako 400 mg podaných v jednej dávke nemá lepší analgetický účinok.

Najvyššia denná dávka nesmie presiahnuť 1200 mg.

Dospievajúci

Ak je u dospievajúcich potreba užívať tento liek viac ako 3 dni a príznaky ochorenia sa zhoršia, je potrebné sa obrátiť na lekára.

Dospelí

Pacient sa má poradiť s lekárom, ak sa stav zhorší alebo pretrváva dlhšie ako 3 dni pri horúčke a dlhšie ako 5 dní v prípade bolesti.

Pediatrická populácia

BRUFEN INSTANT 400 šumivý granulát nie je vhodný pre deti mladšie ako 12 rokov. Pre túto skupinu pacientov sú k dispozícii iné vhodnejšie liekové formy ibuprofenu.

Starší pacienti

U starších pacientov si liečba NSAID vyžaduje zvýšenú opatrnosť kvôli zvýšenému riziku nežiaducich udalostí (pozri časti 4.4 a 4.8). Ak je liečba považovaná za potrebnú, má sa podávať najnižšia možná účinná dávka čo najkratší čas. Liečbu je potrebné pravidelne sledovať a v prípade nedosiahnutia zlepšenia alebo neznášanlivosti sa má ukončiť.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa má použiť najnižšia možná dávka a má sa podávať najkratší čas potrebný na zvládnutie príznakov a je potrebné sledovať renálne funkcie. (U pacientov s ťažkým zlyhávaním obličiek pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa má podávať najnižšia možná dávka najkratší čas. (U pacientov s ťažkým zlyhávaním funkcie pečene pozri časť 4.3).

Spôsob podávania

Na dosiahnutie rýchlejšieho nástupu účinku je možné dávku užiť nalačno. Odporúča sa, aby pacienti s citlivým žalúdkom užili ibuprofén s jedlom.

Šumivý granulát je potrebné zmiešať s vodou, aby vznikol šumivý nápoj s pomarančovou príchuťou. Obsah vrečka sa má vysypať do pohára vody, premiešať a ihneď vypiť. Obsah vrečka sa nesmie rozdeliť do viacerých dávok, použiť sa má naraz celý obsah vrečka.

Po užití BRUFENU INSTANT 400 mg šumivý granulát sa môže vyskytnúť prechodný pocit pálenia v ústach alebo v hrdle; je potrebné dbať na to, aby sa granulát rozpúšťal v dostatočnom množstve vody.

4.3 Kontraindikácie

BRUFEN INSTANT 400 mg šumivý granulát je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivenosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- s hypersenzitívnymi reakciami v minulosti (ako je napr. astma, alergická nádcha, žihľavka alebo angioedém) na kyselinu acetylsalicylovú alebo iné NSAID
- s gastrointestinálnym krvácaním alebo perforáciou v anamnéze v súvislosti s predchádzajúcou liečbou NSAID
- s aktívnym peptickým vredom/krvácaním alebo rekurentným peptickým vredom/krvácaním v anamnéze (dve alebo viac jednoznačných epizód preukázaného vredu alebo krvácania)

- so závažnou nedostatočnosťou funkcie pečene alebo obličiek
- so závažným srdcovým zlyhaním (trieda IV NYHA) alebo ischemickou chorobou srdca
- v treťom trimestri gravidity (pozri časť 4.6)
- s významnou dehydratáciou (spôsobenou vracaním, hnačkou alebo nedostatočným príjmom tekutín)
- s cerebrovaskulárnym alebo iným aktívnym krvácaním
- s poruchami krvotvorby neznámeho pôvodu
- u detí mladších ako 12 rokov

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Súbežnému užívaniu BRUFENU INSTANT 400 mg šumivý granulát s NSAID, vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy 2 je potrebné zabrániť.

Pacienti s astmou sa majú pred užívaním ibuprofenu poradiť s lekárom (pozri nižšie).

Nežiaduce účinky možno minimalizovať použitím najnižšej možnej účinnej dávky čo najkratší čas, ktorý je potrebný na kontrolu príznakov (pozri časť 4.2 a „gastrointestinálne krvácanie a kardiovaskulárne riziko“ nižšie). Dávky vyššie ako sú odporúčané dávky môžu predstavovať závažné riziká.

BRUFEN INSTANT 400 mg šumivý granulát sa má užívať iba po starostlivom zvážení pomeru prínosu a rizika v nasledovných prípadoch:

- systémový lupus erythematosus (SLE) alebo iné autoimunitné ochorenia
- vrodená porucha metabolizmu porfyrínu (napr. akútna intermitentná porfýria)
- prvý a druhý trimester gravidity
- dojčenie

Zvláštnu pozornosť si vyžadujú:

- gastrointestinálne ochorenia, vrátane chronického zápalového ochorenia čreva (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba)
- srdcová nedostatočnosť a hypertenzia
- znížená funkcia obličiek
- dysfunkcia pečene
- porucha krvotvorby
- poruchy zrážania krvi
- alergia, senná nádcha, chronický opuch nosovej sliznice, adenoidy, chronická obštrukčná choroba dýchacích ciest alebo bronchiálna astma, nakoľko u takýchto pacientov je výskyt alergických reakcií zvýšený. Tieto alergické reakcie sa môžu prejavovať ako astmatické záchvaty (tzv. astma z analgetík), Quinckeho edém alebo žihľavka
- podávanie bezprostredne po väčších chirurgických zásahoch

Gastrointestinálne krvácanie, ulcerácia a perforácia

Gastrointestinálne krvácanie, ulcerácia alebo perforácia, ktoré môžu byť fatálne, boli hlásené u všetkých NSAID a môžu sa vyskytnúť kedykoľvek počas liečby, a to s varovnými príznakmi alebo bez nich alebo bez predchádzajúcich závažných gastrointestinálnych príhod v anamnéze.

Riziko gastrointestinálneho krvácania, ulcerácie alebo perforácie sa zvyšuje so zvyšujúcou sa dávkou NSAID u pacientov s vredovou chorobou v anamnéze, najmä komplikovanou krvácaním alebo perforáciou (pozri časť 4.3) a u starších osôb. U takýchto pacientov sa má liečba začať najnižšou možnou dávkou.

U týchto pacientov, ale aj u pacientov dlhodobo liečených kyselinou acetylsalicylovou v nízkych dávkach alebo inými liekmi zvyšujúcimi gastrointestinálne riziko (pozri nižšie a časť 4.5), je vhodné zvážiť súbežné podávanie protektívnych liečiv (napr. mizoprostol alebo inhibítory protónovej pumpy).

Pacienti s gastrointestinálnou toxicitou v anamnéze, najmä starší pacienti, majú hlásiť akékoľvek neobvyklé gastrointestinálne príznaky (najmä gastrointestinálne krvácanie), predovšetkým na začiatku liečby.

Zvýšená opatrnosť je potrebná u pacientov liečených súbežne liekmi, ktoré môžu zvyšovať riziko ulcerácie alebo krvácania, ako sú perorálne kortikosteroidy, antikoagulanciá, ako warfarín alebo heparín, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu alebo antiagregačné liečivá ako kyselina acetylsalicylová (pozri časť 4.5).

Ak sa počas liečby BRUFENOM INSTANT 400 mg šumivý granulát vyskytne gastrointestinálne krvácanie alebo ulcerácia, liečba sa musí ukončiť.

NSAID je potrebné užívať s opatrnosťou u pacientov s gastrointestinálnym ochorením v anamnéze, (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba), pretože môže dôjsť k zhoršeniu ochorenia (pozri časť 4.8).

Starší pacienti

U starších pacientov je zvýšený výskyt nežiaducich reakcií na NSAID, najmä gastrointestinálneho krvácania a perforácie, ktoré môžu byť fatálne (pozri časť 4.2).

Kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne účinky

U pacientov s hypertenziou a/alebo kongestívnym srdcovým zlyhaním je potrebná opatrnosť (konzultácia s lekárom alebo lekárnikom) pred začatím liečby, pretože v súvislosti s liečbou NSAID bolo hlásené hromadenie tekutín, hypertenzia a edémy.

Klinické štúdie naznačili, že používanie ibuprofenu, najmä vo vysokých dávkach (2 400 mg/deň) môže byť spojené s malým zvýšeným rizikom arteriálnych trombotických udalostí (napríklad infarkt myokardu alebo mozgová príhoda). Epidemiologické štúdie celkovo nenaznačujú, že by nízke dávky ibuprofenu (napr. $\leq 1\ 200$ mg/deň) boli spojené so zvýšeným rizikom arteriálnych trombotických udalostí.

Pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, kongestívnym zlyhaním srdca (triedy II – III NYHA), diagnostikovaným ischemickým ochorením srdca, ochorením periférnych artérií a cerebrovaskulárnym ochorením majú byť liečení ibuprofenom len po dôkladnom zvážení a nemajú sa používať vysoké dávky (2 400 mg/deň).

Pred začatím dlhodobej liečby pacientov s rizikovými faktormi pre vznik kardiovaskulárnych udalostí (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie) je potrebné dôsledné zváženie, najmä v prípade, že sú potrebné vysoké dávky ibuprofenu (2 400 mg/deň).

Kožné reakcie

Veľmi zriedkavo boli v súvislosti s liečbou NSAID hlásené ťažké kožné reakcie, z ktorých niektoré boli fatálne, vrátane exfoliatívnej dermatitídy, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy (pozri časť 4.8). Týmito reakciami sú najviac ohrození pacienti na začiatku liečby, väčšina prípadov sa objaví v priebehu prvého mesiaca. V súvislosti s liekmi obsahujúcimi ibuprofén bola hlásená akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP). Liečba ibuprofenom musí byť ukončená pri prvých príznakoch výskytu vyrážky, lézií na sliznici alebo iných prejavov hypersenzitivity.

Vo výnimočných prípadoch môžu byť ovčie kiahne spúšťačom závažných infekcií kože a mäkkých tkanív. Doposiaľ nemožno vylúčiť, že NSAID môžu prispieť k zhoršeniu týchto infekcií. Preto sa odporúča, aby sa BRUFEN INSTANT 400 mg šumivý granulát v prípade ovčích kiahní nepodával.

Maskovanie symptómov existujúcich infekcií

BRUFEN INSTANT 400 mg šumivý granulát môže maskovať symptómy infekcie, čo môže viesť k oneskorenému začatiu vhodnej liečby, a tým aj k zhoršeniu výsledku infekcie. Táto skutočnosť sa pozorovala v prípade bakteriálnej pneumónie získanej v komunite a bakteriálnych komplikácií súvisiacich s ovčimi kiahňami. Ak sa BRUFEN INSTANT 400 mg šumivý granulát podáva na zníženie horúčky alebo zmiernenie bolesti súvisiacej s infekciou, odporúča sa sledovanie infekcie. V podmienkach mimo nemocnice je potrebné, aby sa pacient obrátil na lekára, pokiaľ symptómy pretrvávajú alebo sa zhoršujú.

Účinok na obličky

Ibuprofén môže svojím účinkom na perfúziu obličiek spôsobovať retenciu sodíka, draslíka a tekutín u pacientov, ktorí predtým poruchu funkcie obličiek nemali. Týmto môže dôjsť k tvorbe edémov alebo u pacientov s predispozíciou to môže viesť k srdcovej nedostatočnosti alebo hypertenzii.

Rovnako ako v prípade iných NSAID, dlhodobé podávanie ibuprofenu u zvierat malo za následok renálnu papilárnu nekrózu a iné patologické zmeny obličiek. U ľudí sa vyskytli hlásenia akútnej intersticiálnej nefritídy s hematúriou, proteinúriou a v niektorých prípadoch nefrotického syndrómu. Renálna toxicita bola pozorovaná aj u pacientov, u ktorých renálne prostaglandíny majú kompenzačnú úlohu pri udržiavaní perfúzie obličiek. U týchto pacientov môže podávanie nesteroidného protizápalového lieku v závislosti od dávky spôsobiť zníženie tvorby prostaglandínov a následne zníženie prietoku krvi obličkami, čo môže spôsobiť zjavnú renálnu dekompenzáciu. Najväčšie riziko tejto reakcie je u pacientov s poruchou funkcie obličiek, srdcovým zlyhaním, poruchou funkcie pečene, u pacientov užívajúcich diuretiká a ACE inhibítory a u starších pacientov. Po ukončení liečby nesteroidným protizápalovým liekom obvykle dochádza k návratu do stavu pred liečbou.

Existuje riziko poruchy funkcie obličiek obzvlášť u dehydratovaných detí a dospievajúcich a u starších pacientov.

Alergické reakcie

Závažné akútne hypersenzitívne reakcie (napr. anafylaktický šok) sú pozorované len zriedkavo. Po objavení sa prvých príznakov hypersenzitívnej reakcie po užití/podaní BRUFENU INSTANT 400 mg šumivý granulát, je potrebné liečbu ukončiť. Potrebné medicínske opatrenia na základe prítomných príznakov musí začať lekár s vhodnou špecializáciou.

Pozornosť si vyžadujú pacienti, u ktorých sa hypersenzitívne alebo alergické reakcie už vyskytli, pretože u nich by mohlo byť riziko hypersenzitívnych reakcií súvisiacich s BRUFENOM INSTANT 400 mg šumivý granulát zvýšené.

Poruchy dýchacej sústavy

Bronchospazmus, urtikária alebo angioedém sa môže vyskytnúť u pacientov s bronchiálnou astmou, chronickou nádchou, zápalom prínosových dutín, nosovými polypmi, nosovými mandľami alebo alergickými ochoreniami (aj v anamnéze).

Ďalšie upozornenia

Dlhodobé užívanie akýchkoľvek analgetík pri bolesti hlavy môže spôsobovať jej zhoršenie. Ak dôjde k takejto situácii alebo je na ňu podozrenie, je potrebné poradiť sa s lekárom a liečba sa má vysadiť.

Podozrenie na liekovú bolesť hlavy je opodstatnené u pacientov s častými alebo každodennými bolesťami napriek pravidelnému užívaniu liekov proti bolesti hlavy.

Vo všeobecnosti môže časté užívanie liekov proti bolesti, najmä v kombinácii niekoľkých liečiv na utíšenie bolesti, viesť k trvalej poruche funkcie obličiek s rizikom zlyhania obličiek. Toto riziko sa zvyšuje úmerne s fyzickou záťažou súvisiacou so strácaním solí a dehydratáciou. Preto je potrebné vyhnúť sa takýmto situáciám.

Počas liečby ibuprofénom sa zaznamenali prípady s príznakmi aseptické meningitídy, ako je napr. stuhnutosť krku, bolesť hlavy, nevoľnosť, vracanie, horúčka alebo dezorientácia, ktoré boli pozorované u pacientov s autoimunitnými poruchami (ako je napr. Systémový Lupus Erythematosus, zmiešané ochorenie spojivového tkaniva).

Ibuprofén môže prechodne inhibovať agregáciu krvných doštičiek a predlžovať čas krvácania. Preto musia byť pacienti s poruchami koagulácie alebo pacienti, ktorí dostávajú antikoagulačnú liečbu starostlivo sledovaní.

Dlhodobá liečba ibuprofénom si vyžaduje pravidelné sledovanie funkcie pečene a obličiek, ako aj krvného obrazu, najmä u rizikových pacientov.

Je potrebné sa vyhnúť konzumácii alkoholu, pretože alkohol môže zosilňovať nežiaduce účinky NSAID, najmä ich vplyv na gastrointestinálny trakt a centrálny nervový systém.

Pacienti užívajúci BRUFEN INSTANT 400 mg šumivý granulát majú svojmu lekárovi hlásiť všetky príznaky gastrointestinálnej ulcerácie alebo krvácania, rozmazaného videnia alebo iných očných príznakov, kožnej vyrážky, nárastu hmotnosti alebo opuchov.

Existuje niekoľko dôkazov, že liečivá, ktoré inhibujú cyklooxygenázu/syntézu prostaglandínov môžu u žien spôsobiť zníženie fertility ovplyvnením ovulácie. Toto zníženie je po vysadení liečby reverzibilné. (pozri časť 4.6).

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje 2222 mg sacharózy na jednu dávku. Musí sa to vziať do úvahy u pacientov s diabetes mellitus.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy-izomaltázy nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje 5,7 mmol (131 mg) sodíka v jednej dávke. Má sa vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

Tento liek obsahuje 131 mg sodíka v jednom vrecku, čo zodpovedá 6,6 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné používanie ibuprofenu s liečivami:	Možné účinky:
Iné NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy 2	Dôsledkom synergických účinkov pri súbežnom užívaní viacerých NSAID môže byť zvýšené riziko tvorby peptických vredov a krvácania. Preto je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu ibuprofenu a iných NSAID (pozri časť 4.4).
Srdcové glykozidy (Digoxín)	NSAID môžu zhoršovať srdcové zlyhávanie, znižovať glomerulárnu filtráciu a zvyšovať koncentráciu srdcových glykozidov v plazme. Odporúča sa sledovať hodnoty digoxínu v sére.
Kortikosteroidy	Zvýšené riziko tvorby peptických vredov alebo krvácania (pozri časť 4.4).
Antikoagulanciá	NSAID môžu zvyšovať účinky antikoagulancií, ako sú warfarín alebo heparín (pozri časť 4.4). V prípade súbežnej liečby sa odporúča monitorovať koagulačný status.
Protidoštičkové liečivá (napr. klopidogrel a tiklopidín)	Zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4).
Kyselina acetylsalicylová	Súčasné podávanie ibuprofenu a kyseliny acetylsalicylovej sa neodporúča z dôvodu možných zvýšených nežiaducich udalostí. Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže pri súčasnom dávkovaní kompetitívne inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu trombocytov. Hoci existujú nejasnosti s ohľadom na extrapoláciu týchto údajov na klinickú situáciu, nedá sa vylúčiť možnosť, že pravidelné, dlhodobé používanie ibuprofenu môže znížiť kardioprotektívny účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej. V prípade príležitostného používania ibuprofenu sa žiaden klinicky relevantný účinok nepovažuje za pravdepodobný (pozri časť 5.1).
Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI)	Zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4).
Lítium	Súbežné užívanie ibuprofenu s liekmi obsahujúcimi lítium môže zvyšovať ich koncentráciu v sére. Je potrebné kontrolovať koncentráciu lítia v sére.

Súbežné používanie ibuprofenu s liečivami:	Možné účinky:
Tiklopidín	NSAID sa nemajú kombinovať s tiklopidínom kvôli riziku aditívneho účinku pri inhibícii funkcie krvných doštičiek.
Draslík šetriace diuretiká	Súbežné užívanie môže spôsobiť hyperkaliémiu (odporúča sa kontrolovať koncentráciu draslíka v sére).
Kaptopril	Experimentálne štúdie naznačujú, že ibuprofén blokuje účinok kaptoprilu na vylučovanie sodíka.
Antihypertenzíva (diuretiká, ACE inhibítory, antagonisty angiotenzínu II)	<p>Diuretiká a ACE inhibítory môžu zvyšovať nefrotoxicitu NSAID. NSAID môžu znižovať účinok diuretík a antihypertenzív, vrátane ACE inhibítorov alebo betablokátorov. U pacientov so zníženou funkciou obličiek (napr. dehydratovaných alebo starších pacientov so zníženou funkciou obličiek) môže súbežné použitie ACE inhibítora a antagonistu angiotenzínu II s liekom obsahujúcim inhibítor cyklooxygenázy viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek a postupne k ich akútnemu zlyhaniu. Takýto stav je obvykle reverzibilný. Spomenuté kombinácie sa preto majú použiť iba s opatrnosťou, najmä v prípade starších pacientov. Pacientov je potrebné poučiť, aby dbali na dostatočný príjem tekutín a hneď po začatí podávania kombinácie sa má uvažovať o pravidelnej kontrole hodnôt obličkových funkcií.</p> <p>Súbežné podávanie ibuprofenu a draslík šetriaceho diuretika alebo ACE inhibítora môže spôsobiť hyperkaliémiu. Je nutné starostlivo sledovať koncentrácie draslíka.</p>
Metotrexát	NSAID inhibujú tubulárnu sekréciu metotrexátu a môžu sa vyskytnúť niektoré metabolické interakcie, ktoré majú za následok znížený klírens metotrexátu. Podanie ibuprofenu do 24 hodín pred alebo po podaní metotrexátu môžu viesť k zvýšenej koncentrácii metotrexátu a k zvýšeniu rizika jeho toxických účinkov. Z tohto dôvodu je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu ibuprofenu a vysokých dávok metotrexátu. Potenciálne riziko interakcií sa musí zväžiť aj pri liečbe metotrexátom v nízkych dávkach, najmä u pacientov so zhoršenou funkciou obličiek. V prípade kombinovanej liečby je potrebné sledovať funkciu obličiek.
Cyklosporín	Riziko poškodenia obličiek cyklosporínom sa pri súbežnom podávaní niektorých NSAID zvyšuje. Tento účinok nemožno vylúčiť ani pri kombinácii cyklosporínu s ibuprofénom.
Takrolimus	Zvýšené riziko nefrotoxicity.

Súbežné používanie ibuprofenu s liečivami:	Možné účinky:
Zidovudín	Sú dôkazy o zvýšenom riziku hemartrózy a hematómu u HIV pozitívnych pacientov s hemofíliou, ktorí dostávajú súbežnú liečbu zidovudínu a ibuprofenu. Riziko hematotoxicity môže byť zvýšené počas súbežného podávania zidovudínu a NSAID. Odporúča sa vyšetrenie krvného obrazu 1 až 2 týždne po začatí súbežnej liečby.
Chinolónové antibiotiká	Údaje u zvierat naznačujú, že NSAID môžu zvyšovať riziko kŕčov súvisiacich s chinolónovými antibiotikami. Riziko vzniku kŕčov u pacientov užívajúcich NSAID a chinolóny môže byť zvýšené.
Inhibítory CYP2C9 (napr. vorikonazol alebo flukonazol)	Súbežné podávanie ibuprofenu s inhibítormi CYP2C9 môže zvyšovať expozíciu ibuprofenu (substrátu CYP2C9). V štúdií s vorikonazolom a flukonazolom (inhibítory CYP2C9) sa zistila zvýšená expozícia S(+)-ibuprofenu o 80 % až 100 %. Pri súbežnom podávaní silných inhibítorov CYP2C9 sa musí zvážiť zníženie dávky ibuprofenu, zvlášť v prípadoch, keď sa s vorikonazolom alebo flukonazolom podávajú vysoké dávky ibuprofenu.
Sulfonylurey	NSAID môžu zvyšovať hypoglykemický účinok derivátov sulfonylurey. V prípade súbežnej liečby sa odporúča sledovať koncentrácie glukózy v krvi.
Kolestyramín	Súbežná liečba kolestyramínom a ibuprofénom má za následok pomalšiu a zníženú (o 25 %) absorpciu ibuprofenu. Lieky sa majú podávať s odstupom najmenej dvoch hodín.
Aminoglykozidy	NSAID môžu spomaľovať elimináciu aminoglykozidov a zvyšovať ich toxicitu.
Rastlinné extrakty	Ginkgo biloba môže zvyšovať riziko krvácania spôsobené NSAID.
Alkohol	Použitiu ibuprofenu u osôb s chronickou konzumáciou alkoholu (týždenne 14 – 20 pohárikov alebo viac) sa má vyhnúť kvôli zvýšenému riziku gastrointestinálnych nežiaducich účinkov, vrátane krvácania.
Mifepristón	Ak sa do 8 až 12 dní po podaní mifepristónu použijú NSAID, môžu účinok mifepristónu znížiť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže mať nežiaduci vplyv na graviditu a embryonálny/fetálny vývoj. Údaje z epidemiologických štúdií naznačujú zvýšené riziko potratov a kardiálnych malformácií a gastroschízy po užívaní inhibítorov syntézy prostaglandínov na začiatku tehotenstva. Absolútne riziko kardiovaskulárnych malformácií sa zvýšilo z menej ako 1 % na približne 1,5 %. Predpokladá sa, že riziko sa zvyšuje s dávkou a trvaním terapie. U zvierat sa preukázalo, že podanie inhibítorov syntézy prostaglandínov vedie k zvýšeniu pre- a postimplantačných strát a embryonálnej/fetálnej letality. Okrem toho bol hlásený zvýšený výskyt rôznych malformácií vrátane kardiovaskulárnych po podaní inhibítorov syntézy prostaglandínov zvieratám v štádiu organogenézy. V priebehu prvého a druhého trimestra sa ibuprofén nesmie užívať, pokiaľ to nie je úplne nevyhnutné. Ak je ibuprofén podávaný ženám, ktoré chcú otehotnieť alebo v prvom a druhom trimestri gravidity, musí byť dávka čo najnižšia a dĺžka liečby čo najkratšia.

Počas tretieho trimestra gravidity môžu všetky inhibítory syntézy prostaglandínov vystavovať plod:

- kardiopulmonálnej toxicite (predčasný uzáver ductus arteriosus a pulmonálna hypertenzia);
- renálnej dysfunkcii, ktorá môže progredovať do poškodenia obličiek s oligohydramniómom.

matku a novorodenca na konci gravidity:

- potenciálnemu predĺženiu krvácania, antiagregačný účinok sa môže dokonca vyskytnúť aj pri použití veľmi nízkych dávok;
- inhibícii kontrakcií maternice vedúcej k oneskoreniu alebo predĺženiu trvania pôrodu.

Preto je ibuprofén v treťom trimestri tehotenstva kontraindikovaný.

Dojčenie

Ibuprofén sa vylučuje do materského mlieka, avšak pri použití terapeutických dávok krátky čas je riziko vplyvu na dieťa nepravdepodobné. Ak je však predpísaná dlhodobejšia liečba, je potrebné zvážiť predčasné ukončenie dojčenia.

Fertilita

Použitie ibuprofenu môže znižovať fertilitu, preto sa neodporúča u žien, ktoré sa snažia otehotnieť. U žien, ktoré majú problémy s počatím alebo podstupujú vyšetrenia pre neplodnosť, je potrebné zvážiť vysadenie ibuprofenu (pozri časť 4.4).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vo všeobecnosti ibuprofén neovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na možnosť únavy, ospalosti a závratu (hlásené ako časté nežiaduce účinky) a porúch videnia (hlásené ako menej časté nežiaduce účinky) pri vyšších dávkach, môže byť v ojedinelých prípadoch schopnosť viesť vozidlá a/alebo obsluhovať stroje znížená. Tento účinok je zosilnený pri súčasnej konzumácii alkoholu.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie pozorované nežiaduce reakcie sú gastrointestinálne.

Môžu sa vyskytnúť peptické vredy, perforácia alebo gastrointestinálne krvácanie, ktoré môžu byť niekedy fatálne, najmä u starších pacientov (pozri časť 4.4).

Po užívaní ibuprofenu boli hlásené nutkanie na vracanie, vracanie, hnačka, plynatosť, zápcha, dyspepsia, bolesť brucha, meléna, hemateméza, ulcerózna stomatitída, exacerbácia kolitídy a Crohnovej choroby (pozri časť 4.4). Menej často bola zaznamenaná gastritída.

Po užití BRUFENU INSTANT 400 mg šumivý granulát sa môže vyskytnúť prechodný pocit pálenia v ústach alebo v hrdle.

Nežiaduce reakcie závisia hlavne od dávky. Platí to najmä v prípade rizika gastrointestinálneho krvácania, ktoré závisí od rozmedzia dávkovania a trvania liečby. Iné rizikové faktory pozri časť 4.4.

- **Poruchy imunitného systému**

Pri liečbe NSAID boli hlásené hypersenzitívne reakcie. Tieto môžu pozostávať (a) z nešpecifických alergických reakcií a anafylaxie, (b) z reaktivity respiračného traktu zahŕňajúcej astmu, zhoršenie astmy, bronchospazmus a dyspnoe alebo (c) z niektorých kožných prejavov, vrátane vyrážky rôzneho typu, pruritu, urtikárie, purpury, angioedému a veľmi zriedkavo multiformného erytému a bulózných dermatitíd (vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, toxickej epidermálnej nekrolýzy).

- **Infekcie a nákazy**

V súvislosti s použitím NSAID bola zaznamenaná exacerbácia zápalov súvisiacich s infekciou (napr. nekrotizujúcej fasciitídy). Ak sa prejavia príznaky infekcie alebo sa príznaky v priebehu užívania BRUFENU INSTANT 400 mg šumivý granulát zhoršia, pacient musí bezodkladne navštíviť lekára.

Vo výnimočných prípadoch sa ťažké infekcie kože a mäkkých tkanív môžu vyskytnúť pri infekcii vírusom ovčích kiahní (pozri časť 4.4).

- **Poruchy srdca a srdcovej činnosti**

Klinické štúdie naznačili, že používanie ibuprofenu, najmä vo vysokých dávkach (2 400 mg/deň) môže byť spojené s malým zvýšeným rizikom arteriálnych trombotických udalostí (napríklad infarkt myokardu alebo mozgová príhoda) (pozri časť 4.4).

V súvislosti s liečbou NSAID boli hlásené edémy, hypertenzia, srdcové zlyhanie.

Nežiaduce reakcie, ktorých výskyt je v súvislosti s užívaním ibuprofenu prinajmenšom možný, sú zoradené podľa klasifikácie MedDRA a tried orgánových systémov s uvedením frekvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Menej časté	Nádcha
	Zriedkavé	Aseptická meningitída (pozri časť 4.4)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Zriedkavé	Leukopénia, trombocytopenia, neutropénia, agranulocytóza, aplastická anémia a hemolytická anémia. Prvé príznaky môžu zahŕňať: horúčku, bolesť hrdla, vrede v ústnej dutine, príznaky podobné chrípke, ťažkú vyčerpanosť, neobjasnené krvácanie a tvorbu

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
		modrín.
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Hypersenzitívne reakcie, ako sú žihľavka, pruritus, purpura a exantém, ako aj astmatické záchvaty (niekedy s hypotenziou)
	Zriedkavé	Závažné hypersenzitívne reakcie. Príznaky môžu zahŕňať: opuch tváre, opuch jazyka, opuch vnútornej strany hrtana so zúžením dýchacích ciest, dyspnoe, tachykardiu, zníženie krvného tlaku až na hranicu život ohrozujúceho šoku Systémový lupus erythematosus.
Psychické poruchy	Menej časté	Úzkosť
	Zriedkavé	Depresia, stav zmätenosti, halucinácie
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy, ospalosť, agitovanosť, závrat, nespavosť, podráždenosť
	Menej časté	Parestézie
	Zriedkavé	Zápal očného nervu
Poruchy oka	Menej časté	Poruchy videnia
	Zriedkavé	Toxická neuropatia očného nervu
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Vertigo
	Menej časté	Zhoršenie sluchu
	Veľmi zriedkavé	Tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi zriedkavé	Palpitácie, srdcové zlyhávanie, infarkt myokardu, akútny pľúcny edém, edém
Poruchy ciev	Veľmi zriedkavé	Hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Menej časté	Astma, bronchospazmus, dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Dyspepsia, hnačka, nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha, plynatosť, zápcha, meléna, hemateméza, gastrointestinálne krvácanie
	Menej časté	Gastritída, dvanástnikový vred, žalúdočný vred, ulcerácia v ústnej dutine, gastrointestinálna perforácia

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
	Veľmi zriedkavé	Ezofagitída, pankreatitída, zúženie čriev
	Neznáme	Zhoršenie kolitídy a Crohnova choroba
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	Hepatitída, žltacka, poruchy funkcie pečene
	Zriedkavé	Poškodenie pečene
	Veľmi zriedkavé	Zlyhávanie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka
	Menej časté	Žihľavka, pruritus, purpura, angioedém, fotosenzitívne reakcie
	Veľmi zriedkavé	Bulózne dermatitídy, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, toxickej epidermálnej nekrolýzy a multiformný erytém, exfoliatívna dermatitída, alopecia, nekrotizujúca fascitída
	Neznáme	Lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (syndróm DRESS) Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP)
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	Tubulointersticiálna nefritída, nefrotický syndróm a zlyhávanie obličiek, akútne zlyhanie obličiek, papilárna nekróza (najmä pri dlhodobom užívaní v súvislosti so zvýšenou hodnotou urey v sére)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Únava
	Zriedkavé	Edém

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

U väčšiny pacientov sa užitie klinicky významného množstva NSAID prejaví iba nauzeou, vracaním, bolesťou v epigastriu alebo zriedkavejšie hnačkou. Môže sa objaviť aj tinnitus, bolesť hlavy, závrat, vertigo a gastrointestinálne krvácanie. V prípadoch ťažšej otravy sa vyskytujú toxické účinky na centrálny nervový systém, ktoré sa prejavujú ako ospalosť, ojedinele excitácia a zmätenosť alebo kóma. U niektorých pacientov sa môžu vyskytnúť kŕče. U detí sa môžu objaviť aj myoklonické kŕče. Pri závažnejšej otrave môže dôjsť k metabolickej acidóze a k predĺženiu protrombínového času/zvýšeniu hodnoty INR, pravdepodobne v súvislosti s pôsobením cirkulujúcich koagulačných faktorov. Môže sa

vyskytnúť akútne zlyhanie obličiek, poškodenie pečene, hypotenzia, respiračná depresia a cyanóza. U pacientov s astmou je možná exacerbácia astmy.

Liečba

Liečba má byť symptomatická a podporná a má zahŕňať udržiavanie priechodnosti dýchacích ciest a sledovanie srdcovej činnosti a základných životných funkcií až do ich stabilizácie. V prípade, keď po užití viac ako 400 mg/kg telesnej hmotnosti uplynie čas do 1 hodiny, je indikovaný výplach žalúdka alebo perorálne podanie aktívneho uhlia. Ak už došlo k absorpcii BRUFENU INSTANT 400 mg šumivý granulát, majú sa podať alkalické látky na podporu vylučovania kyslého ibuprofenu do moču. Pri výskyte častých alebo dlhšie trvajúcich kŕčov sa má intravenózne podať diazepam alebo lorazepam. Podľa klinického stavu pacienta sa môžu zvoliť ďalšie postupy. V prípade astmy sa podávajú bronchodilatanciá. Nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum.

Je potrebné starostlivo sledovať funkcie obličiek a pečene.

Po užití potenciálne toxických množstiev musia byť pacienti pozorovaní najmenej štyri hodiny.

5. Farmakologické vlastnosti

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Nesteroidné antiflogistiká a antireumatiká, deriváty kyseliny propiónovej, ATC kód: M01AE01

Mechanizmus účinku

Ibuprofén je nesteroidný protizápalový liek, ktorý má protizápalový, analgetický a antipyretický účinok. Zvieracie modely na sledovanie bolesti a zápalu poukazujú na to, že ibuprofén účinne inhibuje syntézu prostaglandínov. U ľudí ibuprofén zmiernuje bolesť, ktorá môže byť spôsobená zápalom alebo súvisí so zápalom, opuchom a horúčkou. Ibuprofén vykazuje inhibičný účinok na syntézu prostaglandínov prostredníctvom inhibície aktivity cyklooxygenázy. Okrem toho má ibuprofén inhibičný účinok na ADP (adenozindifosfát) a agregáciu krvných doštičiek stimulovanú kolagénom.

Farmakodynamické účinky

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže pri súčasnom dávkovaní kompetitívne inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu trombocytov. Niektoré farmakodynamické štúdie preukázali, že pri jednej dávke ibuprofenu 400 mg užitého v priebehu 8 hodín pred alebo v priebehu 30 minút po užití dávky kyseliny acetylsalicylovej s okamžitým uvoľňovaním (81 mg) došlo k zníženému účinku kyseliny acetylsalicylovej na tvorbu tromboxánu alebo agregáciu trombocytov. Hoci existujú nejasnosti s ohľadom na extrapoláciu týchto údajov na klinickú situáciu, nedá sa vylúčiť možnosť, že pravidelné, dlhodobé používanie ibuprofenu môže znížiť kardioprotektívny účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej. V prípade príležitostného používania ibuprofenu sa žiaden klinicky relevantný účinok nepovažuje za pravdepodobný (pozri časť 4.5).

Ibuprofén inhibuje syntézu prostaglandínov v maternici, čím sa zníži kľudový a aktívny vnútramaternicový tlak, pravidelné sťahy maternice a množstvo prostaglandínu uvoľneného do obehu. Predpokladá sa, že tieto zmeny vysvetľujú zmiernenie menštruačných bolestí. Ibuprofén inhibuje renálnu syntézu prostaglandínu, čo môže u rizikových pacientov viesť k renálnej insuficiencii, zadržiavaniu tekutín a srdcovému zlyhaniu (pozri časť 4.3).

Prostaglandíny súvisia s ovuláciou, a preto používanie liekov inhibujúcich syntézu prostaglandínov môže mať negatívny vplyv na fertilitu žien (pozri časti 4.4, 4.6 a 5.3).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Ibuprofén sa rýchlo absorbuje z gastrointestinálneho traktu s biologickou dostupnosťou 80 – 90 %, maximálnu koncentráciu v sére dosahuje 1 – 2 hodiny (stredná hodnota) po užití nalačno. Pri podaní spolu s jedlom boli maximálne sérové koncentrácie o 34 % nižšie a dosiahli sa približne o 2 hodiny neskôr ako po užití nalačno. Príjem potravy však celkovú biologickú dostupnosť ibuprofenu výrazne neovplyvňuje.

Distribúcia

Ibuprofén je značne (z 99 %) viazaný na plazmatické proteíny. Ibuprofén má malý distribučný objem v rozmedzí 0,12 – 0,2 l/kg u dospelých.

Biotransformácia

Ibuprofén sa rýchlo metabolizuje v pečeni prostredníctvom cytochrómu P450, najmä jeho formy CYP2C9, na 2 hlavné metabolity, 2-hydroxyibuprofén a 3-karboxyibuprofén. Po perorálnom podaní sa o niečo menej ako 90 % perorálnej dávky ibuprofenu vylúči do moču ako oxidačné metabolity a ich glukuronidové konjugáty. Veľmi malá časť ibuprofenu sa do moču vylučuje v nezmenenej forme.

Eliminácia

Vylučovanie obličkami je rýchle a úplné. Eliminačný polčas ibuprofenu je približne 2 hodiny. Vylučovanie ibuprofenu je prakticky ukončené do 24 hodín po podaní poslednej dávky.

Osobitné skupiny pacientov:

Starší pacienti

Ak nie je prítomné postihnutie obličiek, existujú len malé, klinicky nevýznamné rozdiely vo farmakokinetickom profile a vo vylučovaní močom medzi mladými a staršími pacientmi.

Deti

Systémová expozícia ibuprofenu po podaní terapeutických dávok podľa hmotnosti (5 mg/kg až 10 mg/kg telesnej hmotnosti) u detí vo veku 1 rok alebo starších sa ukazuje ako porovnateľná so systémovou expozíciou u dospelých.

U detí od 3 mesiacov do 2,5 roka sa javí, že majú vyšší distribučný objem (l/kg) a klírens (l/kg/h) ibuprofenu ako deti vo veku od 2,5 do 12 rokov.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek boli zaznamenané vyššie koncentrácie neviazaného (S)-ibuprofenu a ďalej vyššie hodnoty AUC u (S)-ibuprofenu a zvýšené enantiomerické pomery AUC (S/R ratio) v porovnaní so zdravými kontrolami.

U dialyzovaných pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek bola stredná voľná frakcia ibuprofenu približne 3 % v porovnaní s 1 % u zdravých dobrovoľníkov. Závažná porucha funkcie obličiek môže viesť ku kumulácii metabolitov ibuprofenu. Významnosť tohto účinku nie je známa. Metabolity môžu byť odstránené hemodialýzou (pozri časť 4.2, 4.3 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

Alkoholické poškodenie pečene spolu s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nevedlo k podstatným zmenám vo farmakokinetických parametroch.

U pacientov s cirhózou s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 6 – 10) liečených racemátom ibuprofenu bolo pozorované priemerne 2-násobné predĺženie polčasu

a enantiomerický pomer AUC (S/R ratio) bol signifikantne nižší v porovnaní so zdravými kontrolami, čo poukazuje na zhoršenie metabolickej inverzie (R)-ibuprofenu na aktívny enantiomér (S) (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Pri ibuprofene, ako dobre zavedeného a široko používaného liečiva, je predklinická bezpečnosť dobre zdokumentovaná.

Subchronická a chronická toxicita ibuprofenu sa v štúdiách na zvieratách prejavila vo forme poškodenia a vredov v gastrointestinálnom trakte.

Testy mutagenity *in vitro* a *in vivo* nepreukázali klinicky relevantné znaky mutagénnych účinkov ibuprofenu. Navyše, u myši a potkanov sa nezaznamenali žiadne karcinogénne účinky.

U králikov ibuprofén inhibuje ovuláciu a zhoršuje implantáciu u rôznych druhov zvierat (králiky, potkany, myši). Reprodukčné testy na potkanoch a králikoch ukázali, že ibuprofén prechádza placentárnou bariérou. Po podávaní dávok toxických pre matky sa u potkanov zistil zvýšený výskyt malformácií v potomstve (defekty komorového septa).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

uhličitan sodný, bezvodý
kroskarmelóza, sodná soľ
kyselina jablčná
mikrokryštalická celulóza
sacharín, sodná soľ
hydrogenuhličitan sodný
sacharóza
povidón
pomarančová príchuť
laurylsíran sodný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Vrecko z fólie papier/polyetylén/hliník a polyetylénového laminátu.

Veľkosti balenia: 12, 15, 20, 30 alebo 40 vreciek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

29/0162/13-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. apríla 2013
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. októbra 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2022