SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

MIG 4% perorálna suspenzia
40 mg/ml perorálna suspenzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml perorálnej suspenzie obsahuje 40 mg ibuprofénu.

Pomocné látky so známym účinkom
1 ml perorálnej suspenzie obsahuje 500 mg roztoku maltitolu (E 965), 3,9 mg sodíka, 1,6 mg benzoátu sodného (E 211).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálna suspenzia.

Biela alebo až sivobiela viskózna suspenzia.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Krátkodobá symptomatická liečba:
- slabej až stredne silnej bolesti
- horúčky

MIG 4% perorálna suspenzia je indikovaná deťom s telesnou hmotnosťou od 10 kg (vek 1 rok), dospievajúcim a dospelým.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie podrobne uvádza nasledovná tabuľka. U detí a dospievajúcich závisí dávkovanie MIG 4% perorálnej suspenzie od telesnej hmotnosti alebo veku, obvykle jednotlivá dávka predstavuje 7 až 10 mg/kg telesnej hmotnosti až po maximálnu celkovú dennú dávku 30 mg/kg telesnej hmotnosti.

Interval medzi jednotlivými dávkami sa má zvoliť v závislosti od príznakov a od maximálnej dennej dávky. Nemá byť kratší ako 6 hodín. Odporúčaná maximálna dávka sa nemá prekročiť.

Ak je u detí a dospievajúcich potrebné užívať tento liek dlhšie ako 3 dni, alebo ak sa príznaky zhoršia, je potrebná konzultácia s lekárom.

Ak je u dospelých potrebné užívať tento liek dlhšie ako 3 dni v prípade horúčky, alebo dlhšie ako 4 dni v prípade bolesti, alebo ak sa príznaky zhoršia, je potrebná konzultácia s lekárom.

Každých 5 ml perorálnej suspenzie zodpovedá 200 mg ibuprofénu.

Telesná hmotnosť (Vek)	Jednotlivá dávka	Maximálna denná dávka (za 24 hodín)
10 kg - 15 kg (Dojčatá/Deti: 1 - 3 roky)	2,5 ml perorálnej suspenzie (zodpovedá 100 mg ibuprofénu)	7,5 ml perorálnej suspenzie (zodpovedá 300 mg ibuprofénu)
16 kg - 19 kg (Deti: 4 - 5 rokov)	3,75 ml perorálnej suspenzie (zodpovedá 150 mg ibuprofénu)	11,25 ml perorálnej suspenzie (zodpovedá 450 mg ibuprofénu)
20 kg - 29 kg (Deti: 6 - 9 rokov)	5 ml perorálnej suspenzie (zodpovedá 200 mg ibuprofénu)	15 ml perorálnej suspenzie (zodpovedá 600 mg ibuprofénu)
30 kg - 39 kg (Deti: 10 - 11 rokov)	5 ml perorálnej suspenzie (zodpovedá 200 mg ibuprofénu)	20 ml perorálnej suspenzie (zodpovedá 800 mg ibuprofénu)
≥ 40 kg (Dospievajúci od 12 rokov a dospelí)	5 - 10 ml perorálnej suspenzie (zodpovedá 200 - 400 mg ibuprofénu)	30 ml perorálnej suspenzie (zodpovedá 1 200 mg ibuprofénu)

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

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia
Nie je potrebná žiadna špeciálna úprava dávkovania. Z dôvodu možných nežiaducich účinkov (pozri časť 4.4) majú byť starší ľudia obzvlášť starostlivo sledovaní.

Renálna insuficiencia
U pacientov s ľahkou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa zníženie dávky nevyžaduje (pacienti s závažnou nedostatočnosťou obličiek, pozri časť 4.3).

Hepatálna insuficiencia (pozri časť 5.2)
U pacientov s ľahkou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa zníženie dávky nevyžaduje (pacienti s ťažkou poruchou funkcie pečene, pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia
Pre informácie o použití u pediatrickej populácie, pozri tiež časť 4.3.

Spôsob podávania
Len na perorálne podanie a pre krátkodobé použitie.
Pacientom s citlivým žalúdkom sa odporúča užívať MIG 4% perorálnu suspenziu počas jedla.
Pred použitím je potrebné fľašu dôkladne pretrepať. Pre presné dávkovanie, balenie obsahuje dávkovaciu striekačku pre perorálne podávanie (s vyznačenou mierkou/dielikmi po 0,25 ml až do 5 ml).
Užitie lieku MIG 4% perorálna suspenzia sa má nakoniec zapiť trochou vody (t. j. 200 ml).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

- Bronchospazmus, astma, rinitída, urtikária alebo angioedém spojený s užívaním kyseliny acetylsalicylovej alebo iných nesteroidných protizápalových liečiv (NSAID) v anamnéze.
- Neobjasnené poruchy krvotvorby.
- Aktívny alebo opakujúci sa peptický vred/hemorágia (dva alebo viac prípadov potvrdeného vzniku vredov alebo krvácania) v anamnéze.
- Anamnéza gastrointestinálneho krvácania alebo perforácie v súvislosti s predchádzajúcou liečbou NSAID.
- Cerebrovaskulárne alebo iné aktívne krvácanie.
- Ťažké zlyhávanie pečene alebo ťažké zlyhávanie obličiek.
- Ťažké zlyhávanie srdca (NYHA trieda IV).
- Ťažká dehydratácia (napr. spôsobená vracaním, hnačkou alebo nedostatočným príjmom tekutín).
- Posledný trimester gravidity (pozri časť 4.6).
- Deti s telesnou hmotnosťou do 10 kg (vek 1 rok), pretože táto sila dávky nie je pre nich vhodná z dôvodu vyššieho obsahu liečiva.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nežiaduce účinky sa môžu minimalizovať užívaním najnižšej účinnej dávky počas čo najkratšej doby potrebnej na zvládnutie príznakov (pozri časť 4.2 gastrointestinálne a kardiovaskulárne riziká uvedené nižšie).

Gastrointestinálna bezpečnosť

MIG 4% perorálna suspenzia sa nesmie podávať súbežne s inými NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2.

Starší ľudia
Starší ľudia majú zvýšenú frekvenciu výskytu nežiaducich reakcií na NSAID, najmä gastrointestinálneho krvácania a perforácie, ktoré môžu byť fatálne (pozri časť 4.2).

Gastrointestinálne krvácanie, tvorba vredov a perforácia
Gastrointestinálne krvácanie, tvorba vredov alebo perforácia, ktoré môžu byť fatálne, boli hlásené u všetkých NSAID kedykoľvek v priebehu liečby, s varovnými príznakmi alebo bez nich, alebo s predchádzajúcimi závažnými gastrointestinálnymi príhodami.

Riziko gastrointestinálneho krvácania, tvorby vredov alebo perforácie sa zvyšuje so zvyšujúcou sa dávkou NSAID a u pacientov s anamnézou vredovej choroby, najmä ak bola komplikovaná krvácaním alebo perforáciou (pozri časť 4.3) a u starších ľudí. Títo pacienti majú začať liečbu najnižšou možnou dávkou. U týchto pacientov a tiež u pacientov, u ktorých sa vyžaduje súbežná liečba nízkymi dávkami kyseliny acetylsalicylovej alebo inými liekmi s pravdepodobnosťou zvýšenia rizika pre tráviaci trakt, sa má zvážiť súbežné podávanie protektívnej liečby (napr. mizoprostol alebo inhibítory protónovej pumpy) (pozri nižšie a časť 4.5).

Pacienti s gastrointestinálnou toxicitou v anamnéze, najmä starší pacienti, majú hlásiť všetky neobvyklé abdominálne príznaky (najmä krvácanie z gastrointestinálneho traktu), predovšetkým v počiatočných štádiách liečby.

Opatrnosť sa odporúča u pacientov liečených súbežne liekmi, ktoré by mohli zvyšovať riziko tvorby vredov alebo krvácania, akými sú perorálne kortikosteroidy, antikoagulanciá ako warfarín, inhibítory spätného vychytávania sérotonínu alebo antiagregačné lieky, ako je napr. kyselina acetylsalicylová (pozri časť 4.5).

Ak sa u pacientov užívajúcich MIG 4% perorálnou suspenziou objaví gastrointestinálne krvácanie alebo tvorba vredov, liečba sa má ukončiť.

NSAID sa majú podávať s opatrnosťou pacientom s anamnézou gastrointestinálnych ochorení (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba), pretože by mohlo dôjsť k exacerbácii týchto ochorení (pozri časť 4.8).

Kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne účinky

Opatrnosť (konzultácia s lekárom alebo lekárnikom) je potrebná pred začatím liečby u pacientov s anamnézou hypertenzie a/alebo srdcového zlyhávania, pretože v súvislosti s liečbou NSAID boli hlásené retencia tekutín, hypertenzia a edémy.

Klinické štúdie naznačili, že používanie ibuprofénu, 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 ibuprofénu (napr. ≤ 1 200 mg/deň) boli spojené so zvýšeným rizikom arteriálnych trombotických udalostí.

Pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, kongestívnym zlyhávaním srdca (NYHA triedy II – III), diagnostikovaným ischemickým ochorením srdca, ochorením periférnych artérií a/alebo cerebrovaskulárnym ochorením majú byť liečení ibuprofénom 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 ibuprofénu (2 400 mg/deň).

U pacientov liečených MIG 4% perorálnou suspenziou sa hlásili prípady Kounisovho syndrómu. Kounisov syndróm sa definuje ako sekundárne kardiovaskulárne príznaky pri alergickej reakcii alebo reakcii z precitlivenosti spojené so zúžením koronárnych ciev, čo môže viesť k infarktu myokardu.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs)
V súvislosti s používaním ibuprofénu boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (*Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCARs), zahŕňajúce exfoliatívnu dermatitídu, multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxickú epidermálnu nekrolýzu (TEN), reakciu s eozinofíliou a systémovými príznakmi (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic sypmtoms*, syndróm DRESS) a akútnu generalizovanú exantematóznu pustulózu (AGEP), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné (pozri časť 4.8). Väčšina týchto reakcií sa vyskytla počas prvého mesiaca. Ak sa vyskytnú prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, liečba ibuprofénom sa má okamžite prerušiť a má sa zvážiť alternatívna liečba (podľa potreby).

Výnimočne varicela môže byť pôvodcom závažných komplikácií infekcií kože a mäkkých tkanív (pozri časť 4.8). V súčasnosti nie je možné vylúčiť úlohu NSAID v zhoršení týchto infekcií. Preto sa v prípade varicely odporúča vyhnúť užívaniu MIG 4% perorálnej suspenzie.

Maskovanie symptómov existujúcich infekcií

MIG 4% perorálna suspenzia 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 ovčími kiahňami. Ak sa MIG 4% perorálna suspenzia 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.

Respiračné ochorenia

Opatrnosť pri liečbe MIG 4% perorálnou suspenziou je nutná u pacientov s bronchiálnou astmou alebo s astmou v anamnéze, pretože u týchto pacientov po NSAID bol hlásený vznik bronchospazmu.

Ďalšie upozornenia

MIG 4% perorálnu suspenziu sa má použiť len po starostlivom zvážení pomeru prínos/riziko pri:
- vrodenej poruche metabolizmu porfyrínov (napr. akútnej intermitentnej porfýrii).
- systémovom lupus erythematosus (SLE) ako aj pri zmiešanom ochorení spojivového tkaniva pre zvýšené riziko aseptickej meningitídy (pozri časť 4.8).

Osobitný starostlivý lekársky dohľad je potrebný:
- pri gastrointestinálnych poruchách alebo pri chronických zápalových črevných ochoreniach (ulceratívna kolitída, Crohnova choroba) v anamnéze.
- pri vysokom krvnom tlaku alebo srdcovom zlyhaní.
- pri poruche funkcie obličiek (keďže akútne zhoršenie funkcie obličiek môže nastať u pacientov s už existujúcim ochorením obličiek).
- pri dehydratácii.
- pri poruche funkcie pečene.
- bezprostredne po väčších chirurgických operáciách.
- u pacientov so sennou nádchou, nosovými polypmi, chronickým opuchom nosovej sliznice alebo chronickým obštrukčným ochorením dýchacích ciest, pretože majú zvýšené riziko výskytu alergických reakcií. Tieto reakcie sa môžu prejaviť ako záchvaty astmy (takzvaná analgetická astma), angioedém alebo žihľavka.
- u pacientov s alergickou reakciou na iné látky, pretože podobne majú zvýšené riziko výskytu hypersenzitívnych reakcií počas užívania MIG 4% perorálnej suspenzie

Závažné akútne hypersenzitívne reakcie (napr. anafylaktický šok) sa vyskytujú veľmi zriedkavo. Pri prvých prejavoch alergických reakcií po užití/podaní MIG 4% perorálnej suspenzie sa musí liečba ukončiť. V závislosti od príznakov majú byť špecialistom iniciované požadované odborné klinické opatrenia.

Ibuprofén môže dočasne inhibovať funkciu krvných doštičiek (agregáciu trombocytov). Pacienti s poruchami zrážanlivosti krvi musia byť preto starostlivo sledovaní.

Počas dlhodobého podávania MIG 4% perorálnej suspenzie sú potrebné pravidelné kontroly hodnôt pečeňových enzýmov, funkcie obličiek, ako aj krvného obrazu.

Dlhodobé užívanie akéhokoľvek typu analgetík na bolesť hlavy môže stav zhoršiť. Ak k tejto situácii dôjde alebo je na ňu podozrenie, musí sa konzultovať s lekárom a liečba sa má prerušiť. Diagnóza bolesti hlavy z nadmerného užívania liekov sa má predvídať u pacientov, ktorí majú často alebo denne bolesť hlavy napriek (alebo kvôli) pravidelnému užívaniu liekov proti bolesti hlavy.

Vo všeobecnosti môže návykové užívanie analgetík, najmä ak sa užíva viacero analgetík v kombinácii, viesť k trvalým renálnym léziam s rizikom zlyhania obličiek (analgetická nefropatia).

Konzumácia alkoholu pri liečbe NSAID môže zvyšovať nežiaduce účinky liečiva, obzvlášť tie, ktoré sa týkajú gastrointestinálneho traktu alebo centrálneho nervového systému.

Informácie týkajúce sa fertility žien, pozri časť 4.6.

Tento liek obsahuje 500 mg roztoku maltitolu (E 965) v jednom ml. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje 3,9 mg sodíka v jednom ml, čo zodpovedá 0,2 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Tento liek obsahuje 1,6 mg benzoátu sodného (E 211) v každom ml.

Pediatrická populácia:
U dehydratovaných detí a dospievajúcich existuje riziko poruchy funkcie obličiek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Ibuprofén (podobne ako iné NSAID) sa má užívať iba s opatrnosťou s nasledovnými liečivami:

Iné NSAID, vrátane salicylátov
Súbežné užívanie dvoch alebo niekoľkých NSAID môže kvôli synergickému účinku zvyšovať riziko tvorby gastrointestinálnych vredov a krvácania. Súbežnému užívaniu ibuprofénu s inými NSAID sa preto treba vyhnúť (pozri časť 4.4).

Kyselina acetylsalicylová
Súbežné podávanie ibuprofénu a kyseliny acetylsalicylovej sa neodporúča z dôvodu možných zvýšených nežiaducich účinkov. 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 ibuprofénu môže znížiť kardioprotektívny účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej. V prípade príležitostného používania ibuprofénu sa žiaden klinicky relevantný účinok nepovažuje za pravdepodobný (pozri časť 5.1).

Digoxín, fenytoín, lítium
Súbežné užívanie MIG 4% perorálnej suspenzie s digoxínom, fenytoínom alebo s liekmi obsahujúcimi lítium môže viesť k zvýšeniu hladín týchto liečiv v sére. Kontrola hladín lítia, digoxínu a fenytoínu v sére sa pri správnom užívaní (maximálne 4 dni) zvyčajne nevyžaduje.

Diuretiká, ACE inhibítory, betablokátory a antagonisty angiotenzínu II
NSAID môžu znižovať účinok diuretík a iných antihypertenzných liečiv. U niektorých pacientov so zhoršenou funkciou obličiek (napr. u dehydratovaných pacientov alebo u starších ľudí so zhoršenou funkciou obličiek) môže byť výsledkom súbežného podávania ACE inhibítora, betablokátora alebo antagonistov angiotenzínu II a liekov, ktoré inhibujú cyklooxygenázu, ďalšie zhoršenie renálnej funkcie, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. Preto takáto kombinácia sa má podávať s opatrnosťou najmä u starších ľudí. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a má sa zvážiť pravidelné sledovanie funkcie obličiek po začatí súbežnej liečby a neskôr v pravidelných intervaloch.
Súbežné podávanie MIG 4% perorálnej suspenzie a diuretík šetriacich draslík môže viesť k hyperkaliémii.

Kortikosteroidy
Zvýšené riziko gastrointestinálnej ulcerácie alebo krvácania (pozri časť 4.4).

Antiagregačné lieky a selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI)
Zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4).

Metotrexát
Podanie MIG 4% perorálnej suspenzie v priebehu 24 hodín pred alebo po podaní metotrexátu môže vyvolať zvýšenie koncentrácií metotrexátu a jeho toxické účinky.

Cyklosporín
Riziko nefrotoxického účinku cyklosporínu sa zvyšuje pri súbežnom podaní určitých NSAID. Tento účinok nemožno vylúčiť ani pri použití kombinácie cyklosporínu a ibuprofénu.

Antikoagulanciá
NSAID môžu zvyšovať účinok antikoagulancií, napr. warfarínu (pozri časť 4.4).

Deriváty sulfonylurey

Klinické sledovania poukázali na liekové interakcie medzi NSAID a antidiabetikami (derivátmi sulfonylurey). Z dôvodu opatrnosti sa pri súbežnom užívaní MIG 4% s derivátmi sulfonylurey odporúča kontrola hladiny glukózy v krvi.

Takrolimus
Riziko nefrotoxicity sa zvyšuje, ak sú obidva lieky podávané súbežne.

Zidovudín
Existuje dôkaz zvýšenia rizika vzniku hemartrózy a hematómu u HIV pozitívnych hemofilických pacientov liečených súbežne zidovudínom a ibuprofénom.

Probenecid a sulfinpyrazón
Lieky, ktoré obsahujú probenecid alebo sulfinpyrazón, môžu spomaliť vylučovanie ibuprofénu.

Chinolónové antibiotiká
Výsledky štúdií na zvieratách indikujú zvýšenie rizika kŕčov pri súbežnom užívaní NSAID a chinolónových antibiotík. Pacienti užívajúci súbežne NSAID a chinolóny môžu mať zvýšené riziko vzniku kŕčov.

CYP2C9 inhibítory
Súbežné podávanie ibuprofénu s CYP2C9 inhibítormi môže zvýšiť expozíciu ibuprofénu (CYP2C9 substrát). V štúdii s vorikonazolom a flukonazolom (CYP2C9 inhibítory) bolo pozorované približne 80 - 100 % zvýšenie expozície S(+)-ibuprofénu. Pri súbežnom podávaní silných CYP2C9 inhibítorov s ibuprofénom, najmä pri vysokých dávkach ibuprofénu podávaných s vorikonazolom alebo flukonazolom, sa má uvažovať o znížení dávok ibuprofénu.

Deferasirox
Súbežné užívanie s NSAID môže zvýšiť riziko gastrointestinálnej toxicity. Pri súbežnom užívaní deferasiroxu s NSAID je potrebné starostlivé klinické sledovanie.

Mifepristón
Ak sa NSAID užívajú v priebehu 8 až 12 dní po podaní mifepristónu, môžu znížiť účinok mifepristónu.

Pemetrexed
Súbežné podávanie s NSAID môže znížiť elimináciu pemetrexedu, preto pri podávaní vyšších dávok NSAID sa má postupovať s opatrnosťou. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu od 45 do 79 ml/min) je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu pemetrexedu s NSAID s krátkym polčasom rozpadu, ako je ibuprofén, 2 dni pred a 2 dni po podaní pemetrexedu.

Ginkgo biloba
Ginkgo biloba môže zvýšiť riziko krvácania s NSAID.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita
Inhibícia syntézy prostaglandínov môže nepriaznivo ovplyvňovať graviditu a/alebo vývin embrya a plodu. Údaje z epidemiologických štúdií poukazujú na zvýšené riziko potratu, malformácií srdca a gastroschízy po užívaní inhibítorov syntézy prostaglandínov v začiatočných štádiách gravidity. Absolútne riziko kardiovaskulárnej malformácie sa zvýšilo z menej ako 1 % až na približne 1,5 %. Usudzuje sa, že riziko sa zvyšuje s dávkou a dĺžkou terapie.
Podávanie inhibítora syntézy prostaglandínov u zvierat ukázalo zvýšenie pre- a post- implantačných strát a embryo-fetálnej letality. Navyše, u zvierat, ktoré dostávali počas organogenézy inhibítor syntézy prostaglandínov, bol zaznamenaný zvýšený výskyt rôznych malformácií, vrátane kardiovaskulárnych.

Od 20. týždňa tehotenstva môže užívanie ibuprofénu spôsobiť oligohydramnión v dôsledku poruchy funkcie obličiek plodu. Táto situácia sa môže objaviť krátko po začatí liečby a po jej ukončení je zvyčajne reverzibilná. Okrem toho boli po liečbe v druhom trimestri hlásené prípady zúženia *ductus arteriosus*, z ktorých väčšina ustúpila po ukončení liečby. Počas prvého a druhého trimestra tehotenstva sa preto ibuprofén nemá podávať, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Ak ibuprofén užíva žena, ktorá sa pokúša otehotnieť, alebo počas prvého a druhého trimestra tehotenstva, dávka má byť čo najnižšia a dĺžka liečby čo najkratšia. Po expozícii ibuprofénom počas niekoľkých dní od 20. gestačného týždňa sa má zvážiť predpôrodné monitorovanie zamerané na oligohydramnión a zúženie *ductus arteriosus*. Ak sa zistí oligohydramnión alebo zúženie *ductus arteriosus*, liečba ibuprofénom sa má ukončiť.

Počas tretieho trimestra tehotenstva môžu všetky inhibítory syntézy prostaglandínov spôsobiť
- u plodu:
  - kardiopulmonálnu toxicitu (predčasné zúženie/uzavretie *ductus arteriosus* a pľúcnu hypertenziu);
  - renálnu dysfunkciu (pozri vyššie);
- u matky a novorodenca na konci tehotenstva spôsobiť:
  - možné predĺženie času krvácania, antiagregačný účinok, ktorý sa môže vyskytnúť aj pri veľmi nízkych dávkach;
  - inhibíciu kontrakcií maternice, ktorá vedie k oneskorenému alebo predĺženému pôrodu.

V dôsledku toho je ibuprofén v treťom trimestri gravidity kontraindikovaný (pozri časť 4.3 a 5.3).

Dojčenie
Liečivo ibuprofén a jeho metabolity prechádzajú do materského mlieka iba v nízkych koncentráciách. Keďže doteraz nie sú známe škodlivé dôsledky pre dojča, pri krátkodobej liečbe v odporúčaných dávkach nie je zvyčajne potrebné prerušiť dojčenie.

Fertilita
Existuje niekoľko dôkazov, že liečivá, ktoré inhibujú cyklooxygenázu/syntézu prostaglandínov môžu u žien ovplyvnením ovulácie spôsobiť zníženie plodnosti. Toto zníženie je po vysadení liečby reverzibilné.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Keďže pri vyšších dávkach MIG 4% perorálnej suspenzie sa môžu objaviť nežiaduce účinky na centrálny nervový systém, ako je únava a závrat, schopnosť reagovať a viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje môže byť v ojedinelých prípadoch znížená. Toto vo väčšej miere platí pri kombinácii s alkoholom.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sú hodnotené na základe nasledujúcich frekvencií:

Veľmi časté:	≥ 1/10
Časté:	≥ 1/100 až < 1/10
Menej časté:	≥ 1/1 000 až < 1/100
Zriedkavé:	≥ 1/10 000 až < 1/1 000
Veľmi zriedkavé:	< 1/10 000
Neznáme:	z dostupných údajov

Zoznam nasledovných nežiaducich účinkov zahŕňa všetky nežiaduce účinky, ktoré sa počas liečby ibuprofénom zaznamenali, ako aj tie, ktoré sa vyskytli v dlhodobej liečbe pri vysokých dávkach u reumatických pacientov. Stanovená častosť výskytu, ktorá siaha až po veľmi zriedkavé hlásenia, sa týka krátkodobého používania denných dávok až po maximum 1 200 mg (= 30 ml MIG 4% perorálnej suspenzie, maximálna denná dávka pre dospelých a dospievajúcich od 12 rokov) pre perorálne liekové formy a maximálnu dennú dávku 1 800 mg pre čapíky.

Pri nasledovných nežiaducich reakciách na liečivo treba brať do úvahy, že sú prevažne závislé od dávky s individuálnymi rozdielmi u pacientov.

Najčastejšie pozorované nežiaduce udalosti sú gastrointestinálne. Vyskytnúť sa môžu žalúdočné vredy, perforácia alebo gastrointestinálne krvácanie, ktoré môžu byť fatálne, najmä u starších ľudí (pozri časť 4.4). Po podávaní ibuprofénu boli hlásené nevoľnosť, vracanie, hnačky, plynatosť, zápcha, dyspepsia, bolesť brucha, meléna, hemateméza, ulcerózna stomatitída, exacerbácia kolitídy a Crohnovej choroby (pozri časť 4.4). Menej často bola zaznamenaná gastritída. Riziko výskytu gastrointestinálneho krvácania závisí predovšetkým od rozsahu dávky a dĺžky užívania.

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

Klinické štúdie naznačili, že používanie ibuprofénu, 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).

Infekcie a nákazy

Veľmi zriedkavé: Exacerbácia infekčného zápalu (napr. vznik nekrotizujúcej fasciitídy) bola popísaná v časovej súvislosti so systémovým podávaním nesteroidných protizápalových liečiv. To je pravdepodobne spojené s mechanizmom účinku nesteroidných protizápalových liečiv.

Ak sa počas liečby MIG 4% perorálnej suspenzie vyskytnú alebo zhoršia prejavy infekcie, pacient má bezodkladne vyhľadať lekára. Je potrebné vyšetriť, či je indikácia pre protiinfekčnú/antibiotickú liečbu.

Veľmi zriedkavé: Počas užívania ibuprofénu boli zaznamenané príznaky aseptickej meningitídy, ako je svalová stuhnutosť šije, bolesť hlavy, nevoľnosť, vracanie, horúčka alebo poruchy vedomia. Zdá sa, že pacienti s autoimunitnými ochoreniami (SLE – systémový lupus erythematosus, zmiešaná choroba spojivového tkaniva) sú vystavení vyššiemu riziku.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi zriedkavé: Poruchy krvotvorby (anémia, leukopénia, trombocytopénia, pancytopénia, agranulocytóza).

Prvé prejavy môžu byť: horúčka, bolesti hrdla, povrchové lézie v ústach, ťažkosti podobné chrípke, závažné vyčerpanie, krvácanie z nosa a krvácanie z kože. V takýchto prípadoch má pacient okamžite ukončiť liečbu, nezačínať samostatne liečbu analgetikami a antipyretikami a konzultovať stav s lekárom.

Pri dlhodobej liečbe sa má pravidelne kontrolovať krvný obraz.

Poruchy imunitného systému

Menej časté: Reakcie z precitlivenosti vrátane vyrážky a svrbenia, ako aj astmatické záchvaty (s možnosťou poklesu krvného tlaku).

Pacient má byť poučený, aby v takomto prípade okamžite informoval lekára a ukončil užívanie MIG 4% perorálnej suspenzie.

Veľmi zriedkavé: Závažné celkové reakcie z precitlivenosti. Príznaky môžu zahŕňať: opuch tváre, opuch jazyka, opuch vnútorného hrtana so zúžením dýchacích ciest, ťažkosti s dýchaním, tachykardia, pokles krvného tlaku až život ohrozujúci šok.

Pri výskyte ktoréhokoľvek z týchto príznakov, čo sa môže stať aj pri prvom užití lieku, je nutné bezodkladne vyhľadať lekársku pomoc.

Psychiatrické poruchy

Veľmi zriedkavé: Psychotické reakcie, depresia.

Poruchy nervového systému
Menej časté: Poruchy centrálneho nervového systému ako je bolesť hlavy, závraty, nespavosť, agitácia, podráždenosť alebo únava.

Poruchy oka
Menej časté: Poruchy videnia. Pacient má byť poučený, aby v takomto prípade okamžite informoval lekára a prerušil užívanie ibuprofénu.

Poruchy ucha a labyrintu
Zriedkavé: Tinitus, zhoršenie sluchu.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti
Veľmi zriedkavé: Palpitácie, srdcové zlyhanie, infarkt myokardu.
Neznáme: Kounisov syndróm

Poruchy ciev
Veľmi zriedkavé: Arteriálna hypertenzia, vaskulitída.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína
Veľmi zriedkavé: Astma, bronchospazmus, dyspnoe.

Poruchy gastrointestinálneho traktu
Časté: Gastrointestinálne ťažkosti ako sú pálenie záhy, bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie, plynatosť, hnačka, zápcha a malé straty krvi z gastrointestinálneho traktu, ktoré môžu vo výnimočných prípadoch spôsobovať anémiu.
Menej časté: Gastrointestinálne vredy, potenciálne s krvácaním a perforáciou, ulcerózna stomatitída, exacerbácia kolitídy a Crohnovej choroby (pozri časť 4.4), gastritída.
Veľmi zriedkavé: Ezofagitída, pankreatitída, tvorba intestinálnych diafragmatických striktúr.

Pacient musí byť poučený, aby ukončil užívanie lieku a okamžite vyhľadal lekára pri silnej bolesti v hornej časti brucha, pri hematochézii, meléne alebo vracaní krvi.

Poruchy pečene a žlčových ciest
Veľmi zriedkavé: Dysfunkcia pečene, poškodenie pečene, najmä v prípade dlhodobej liečby, zlyhávanie pečene, akútna hepatitída.

Poruchy kože a podkožného tkaniva
Menej časté: Rôzne druhy kožnej vyrážky.
Veľmi zriedkavé: Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs) (vrátane multiformného erytému, exfoliatívnej dermatitídy, Stevensov-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy), strata vlasov (alopécia).
Neznáme: Lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (syndróm DRESS), akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP), fotosenzitívne reakcie.

Vo výnimočných prípadoch sa môžu vyskytnúť závažné kožné infekcie a komplikácie mäkkých tkanív pri varicele (pozri tiež "„Infekcie a nákazy“).

Poruchy obličiek a močových ciest
Veľmi zriedkavé: Redukcia močenia a tvorba edémov, najmä u pacientov s arteriálnou hypertenziou alebo s nedostatočnosťou obličiek, nefrotický syndróm, intersticiálna nefritída, ktorá môže byť sprevádzaná akútnou nedostatočnosťou obličiek. Tiež sa môže vyskytnúť aj poškodenie tkaniva obličiek (papilárna nekróza) a zvýšenie koncentrácie močovej kyseliny v krvi.

Funkcia obličiek sa má preto pravidelne kontrolovať.

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 predávkovania
Príznaky predávkovania môžu byť nevoľnosť, bolesť brucha, vracanie (prípadne aj s krvou), bolesť hlavy, tinitus, zmätenosť, nystagmus, slabosť, závraty, spavosť, ospanlivosť bezvedomie a kŕče (najmä u detí vrátane myoklonických kŕčov). Okrem toho je možné gastrointestinálne krvácanie, ako aj poruchy funkcie pečene a obličiek. Dlhodobé užívanie vyšších ako odporúčaných dávok alebo predávkovanie môže viesť k renálnej tubulárnej acidóze a hypokaliémii. Pri závažnej otrave sa môže vyskytnúť metabolická acidóza. Ďalej sa môže objaviť hypotermia, hypotenzia, útlm dýchania a cyanóza.

Liečba
Neexistuje žiadne špecifické antidotum.
Terapeutické možnosti liečby intoxikácie sú dané rozsahom, závažnosťou a klinickými príznakmi, ktorým zodpovedajú všeobecné postupy intenzívnej starostlivosti.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku
Ibuprofén je nesteroidné protizápalové liečivo s dokázanou účinnosťou prostredníctvom inhibície syntézy prostaglandínov na konvenčných experimentálnych modeloch zápalu u zvierat. U ľudí ibuprofén zmierňuje bolesť súvisiacu so zápalom, opuch a horúčku. Okrem toho ibuprofén reverzibilne inhibuje ADP a kolagénom indukovanú agregáciu trombocytov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť
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 ibuprofénu 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 ibuprofénu môže znížiť kardioprotektívny účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej. V prípade príležitostného používania ibuprofénu sa žiaden klinicky relevantný účinok nepovažuje za pravdepodobný (pozri časť 4.5).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia
Pri perorálnom podaní sa ibuprofén čiastočne absorbuje už v žalúdku a potom úplne v tenkom čreve. Maximálne plazmatické hladiny sa po perorálnom podaní liekovej formy s normálnym uvoľňovaním dosiahnu po 1 - 2 hodinách.

Distribúcia
Väzba na plazmatické proteíny je približne 99 %.

Biotransformácia
Ibuprofén je metabolizovaný v pečeni (hydroxyláciou, karboxyláciou).

Eliminácia
Farmakologicky neúčinné metabolity sa úplne eliminujú, hlavne obličkami (90 %), ale aj žlčou. Eliminačný polčas je u zdravých osôb ako aj u osôb s pečeňovým a obličkovým ochorením 1,8 - 3,5 hodiny.

Porucha funkcie obličiek
U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek bolo hlásené zvýšenie neviazaného (S)-ibuprofénu, vyššie hodnoty AUC pre (S)-ibuprofén a zvýšený pomer AUC enantiomérov (S/R) v porovnaní so zdravými kontrolovanými osobami.

V konečných štádiách obličkových ochorení mali pacienti podstupujúci dialýzu priemer voľnej frakcie ibuprofénu približne 3 % v porovnaní s asi 1 % u zdravých dobrovoľníkov. Ťažká porucha funkcie obličiek môže mať za následok akumuláciu metabolitov ibuprofénu. Významnosť tohto efektu nie je známa.
Metabolity sa môžu odstrániť hemodialýzou (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

Porucha funkcie pečene
U cirhotických pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 6 - 10) liečených racemátom ibuprofénu bol pozorovaný priemerne 2-krát dlhší polčas a pomer AUC enantiomérov (S/R) bol signifikantne nižší v porovnaní so zdravými kontrolovanými osobami. To svedčí o poškodení metabolickej inverzie (R)-ibuprofénu na aktívny (S)-enantiomér (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Subchronická a chronická toxicita ibuprofénu sa v štúdiách na zvieratách prejavila hlavne vo forme lézií a vredov v gastrointestinálnom trakte.
Štúdie *in vitro* a *in vivo* nepreukázali klinicky relevantné dôkazy mutagénneho účinku ibuprofénu. V štúdiách na potkanoch a myšiach sa nezistili žiadne dôkazy o karcinogénnych účinkoch ibuprofénu. Ibuprofén inhiboval ovuláciu u králikov a viedol k poruchám implantácie u rôznych druhov zvierat (králik, potkan, myš). Experimentálne štúdie na potkanoch a králikoch ukázali, že ibuprofén prechádza placentárnou bariérou. Po podávaní maternotoxických dávok sa v potomstve potkanov zistil zvýšený výskyt malformácií (defekty komorového septa).

Ibuprofén predstavuje riziko pre vodné životné prostredie (pozri časť 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

benzoát sodný (E 211)
bezvodá kyselina citrónová
citrónan sodný
sodná soľ sacharínu
chlorid sodný
hypromelóza
xantánová guma
roztok maltitolu (E 965)
glycerol (E 422)
polysorbát 80 (E 433)
pomarančová príchuť „Tetrarome Orange“ [obsahuje kukuričný maltodextrín, aromatické zložky a alfa-tokoferol]

prášková aróma „Tastegem“ [obsahuje aromatické zložky, tapiokový maltodextrín, kukuričný maltodextrín, prírodné aromatické látky a modifikovaný kukuričný škrob]
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po prvom otvorení: 6 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek si nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Primárny obalový materiál pozostáva zo 100 ml jantárovej sklenenej fľaše s detským bezpečnostným uzáverom.

K lieku je pribalená 5 ml perorálna striekačka pozostávajúca z piestu z polyetylénu vysokej hustoty a z valca z polypropylénu.
Perorálna striekačka je odstupňovaná po 0,25 ml dielikoch až po 5 ml.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Tento liek môže predstavovať možné riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3).
Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Berlin-Chemie AG
Glienicker Weg 125
D-12489 Berlín
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

29/0315/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. augusta 2015
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. apríla 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2026