

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Brufedol Rapid 400 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 400 mg ibuprofenu (vo forme lyzinátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biela až takmer biela, filmom obalená, oválna bikonvexná tableta so skosenou hranou, potlačená čiernym atramentom „M IL2“ na jednej strane a nepotlačená na druhej strane.

Rozmery: 17,9 mm ± 0,3 mm x 9,2 mm ± 0,3 mm

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Symptomatická liečba miernej až stredne silnej bolesti, ako je bolesť hlavy, akútna migrenózna bolesť s aurou alebo bez aury, bolesť zubov, menštruačná bolesť a horúčka a bolesť pri prechladnutí. Symptomatická liečba bolesti a zápalu pri ochorení kĺbov (napr. reumatoidná artritída), degeneratívnych ochoreniach kĺbov (napr. osteoartritída) a pri bolestivom opuchnutí a zápale po poraneniach mäkkého tkaniva.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dospelí a dospelávajúci nad 40 kg telesnej hmotnosti (vo veku 12 rokov a starší)

Začiatková dávka: 400 mg. Ak je to potrebné, môže sa užiť ďalšia dávka 400 mg. Na základe príznakov a odporúčanej maximálnej dennej dávky sa má zvoliť zodpovedajúci dávkovací interval. Interval medzi jednotlivými dávkami nemá byť pri 400 mg dávke menej ako 6 hodín. Neprekročte dávku 1 200 mg v priebehu 24 hodín.

Reumatické ochorenia

Dávka ibuprofenu závisí od veku a telesnej hmotnosti pacienta. Odporúčaná dávka je pre dospelých pacientov v rozsahu 1 200 mg a 2 400 mg ibuprofenu denne. Maximálna jednorazová dávka pre dospelých nemá prekročiť 800 mg ibuprofenu.

Vek	Jednorazová dávka v mg	Maximálna denná dávka v mg
Dospelí pacienti	600 mg ibuprofenu	1 200 – 2 400 mg ibuprofenu

Zvyčajná dávka je 400-600 mg 3-krát denne. U niektorých pacientov môžu byť účinné udržiavacie dávky 600 mg až 1 200 mg denne. Pri akútnych a ťažkých stavoch sa môže dávka zvýšiť na maximálne 2 400 mg v 3 alebo 4 oddelených dávkach.

Pri reumatických ochoreniach môže byť potrebné užívanie ibuprofenu počas dlhšej doby. Ošetrojúci lekár určí trvanie liečby.

Pre liečbu bolesti hlavy pri migréne má byť dávka 2 tablety po 200 mg alebo jedna 400 mg tableta ako jednorazová dávka, v prípade potreby 400 mg s intervalmi 4-6 hodín. Neprekročte 1 200 mg dávku počas akéhokoľvek 24 hodinového obdobia.

Pediatrická populácia

Ibuprofén je kontraindikovaný u dospievajúcich s hmotnosťou menšou ako 40 kg alebo u detí do 12 rokov.

Ak tento liek potrebujú užívať deti od 12 rokov a dospievajúci dlhšie ako 3 dni, alebo ak sa príznaky zhoršujú, je potrebné poradiť sa s lekárom.

Nežiaduce účinky sa môžu minimalizovať použitím najnižšej účinnej dávky počas najkratšieho obdobia potrebného na kontrolu príznakov (pozri časť 4.4).

Pacienti sa majú poradiť s lekárom, ak príznaky pretrvávajú alebo sa zhoršujú po viac ako 5 dňoch alebo ak je potrebné liek používať viac ako 10 dní.

Starší pacienti

Nie sú potrebné žiadne zvláštne úpravy dávky. Starší pacienti majú byť sledovaní zvlášť starostlivo najmä z dôvodu profilu možných nežiaducich účinkov (pozri časť 4.4).

Pacienti s citlivým žalúdkom

Pacienti s citlivým žalúdkom majú užívať ibuprofén počas jedla.

Užívanie ibuprofenu po jedle môže spomaliť nástup jeho účinku. Ak to nastane, nemá sa užiť žiadny ďalší ibuprofén ako je uvedené v časti 4.2 (dávkovanie) alebo pokiaľ neuplynie zodpovedajúci dávkovací interval.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne silnou poruchou funkcie obličiek nie je nutné zníženie dávky. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, pozri časť 4.3.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne silnou poruchou funkcie pečene nie je nutné zníženie dávky. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, pozri časť 4.3.

Spôsob podávania

Perorálne podávanie a iba na krátkodobé použitie. Tablety ibuprofenu sa prehltajú celé s množstvom vody. Tablety sa nemajú hrýzť.

4.3 Kontraindikácie

Ibuprofén je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivenosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- s anamnézou reakcií z precitlivenosti (napr. bronchospazmus, angioedém, rinitída, urtikária alebo astma) spojených s príjmom kyseliny acetylsalicylovej (ASA) alebo iných nesteroidných antiflogistík (NSAID);
- s aktívnym žalúdočným vredom/krvácaním alebo anamnézou rekurentného žalúdočného vredu/krvácania (dva alebo viac samostatných prípadov potvrdeného vredu alebo krvácania);
- s anamnézou gastrointestinálneho krvácania alebo perforácie vo vzťahu k predchádzajúcej terapii liekmi zo skupiny NSAID;
- so závažnou nedostatočnosťou funkcie pečene, obličiek alebo so závažným zlyhaním srdca (trieda IV podľa NYHA) (pozri časť 4.4);
- dospievajúci s telesnou hmotnosťou do 40 kg alebo deti do veku 12 rokov;

- s cerebrovaskulárnym alebo iným aktívnym krvácaním;
- s neobjasnenými poruchami krvotvorby;
- s ťažkou dehydratáciou (spôsobenou vracaním, hnačkou alebo nedostatočným príjmom tekutín);
- počas tretieho trimestra gravidity (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nežiaduce účinky možno minimalizovať užívaním najnižšej účinnej dávky po najkratší možný čas potrebný na zvládnutie príznakov (pozri účinky na gastrointestinálny trakt a kardiovaskulárny systém).

Opatrnosť sa vyžaduje počas podávania ibuprofenu pacientom s nasledovnými ochoreniami, ktoré sa môžu zhoršiť:

- vrodené poruchy metabolizmu porfyrínu (napr. akútna rekurentná porfýria),
- poruchy zrážania krvi (ibuprofén môže predĺžiť dobu krvácania),
- stavy bezprostredne po väčšom chirurgickom zákroku,
- systémový lupus erythematosus a zmiešané ochorenia spojivových tkanív (napr. riziko aseptickéj meningitídy) (pozri časť 4.8),
- u pacientov so sennou nádchou, nosovými polypmi alebo chronickými obštrukčnými respiračnými poruchami, pretože je u nich zvýšené riziko alergických reakcií, ktoré sa môžu prejavovať ako astmatické záchvaty (tzv. analgetická astma), Quinckeho edém alebo urtikária,
- u pacientov, ktorí reagujú alergicky na iné látky, keďže u nich existuje zvýšené riziko reakcií z precitlivenosti pri použití ibuprofenu.

Starší pacienti:

U starších pacientov je zvýšená frekvencia nežiaducich reakcií na NSAID, najmä gastrointestinálneho krvácania a perforácie, ktoré môžu byť smrteľné (pozri časť 4.2).

Respiračný systém:

U pacientov s bronchiálnou astmou alebo alergickým ochorením alebo s týmito ochoreniami v anamnéze sa môže vyskytnúť bronchospazmus.

Iné NSAID:

Súbežné použitie NSAID, vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy 2, s ibuprofénom zvyšuje riziko nežiaducich reakcií a je potrebné sa mu vyhnúť (pozri časť 4.5).

Porucha funkcie obličiek:

Porucha funkcie obličiek sa môže ďalej zhoršiť (pozri časti 4.3 a 4.8).

Vo všeobecnosti, návykové užívanie liekov proti bolesti, osobitne kombinácií niekoľkých bolestí zmierňujúcich liečiv môže viesť k trvalému poškodeniu obličiek s rizikom zlyhania obličiek (analgetická nefropatia). Riziko sa môže zvýšiť pri fyzickej záťaži spojené so stratou solí a dehydratáciou. Je potrebné sa tomu vyhnúť.

U dehydrovaných detí a dospievajúcich existuje riziko poruchy funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene:

Porucha funkcie pečene (pozri časti 4.3 a 4.8).

Je vhodné ukončiť liečbu ibuprofénom, ak sa vyskytne zhoršenie funkcie pečene v súvislosti s jeho užívaním. Po ukončení liečby sa zdravotný stav zvyčajne znormalizuje. Je vhodné príležitostné sledovanie glykémie.

Kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne účinky:

Opatrnosť (konzultácia s lekárom alebo lekárnikom) je potrebná pred začatím liečby u pacientov s hypertenziou a/alebo srdcovým zlyhaním, pretože v súvislosti s liečbou NSAID boli hlásené zadržiavanie tekutín, hypertenzia a edém.

Pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, kongestívnym zlyhaním srdca (NYHA II-III), potvrdenou ischemickou chorobou srdca, periférnym arteriálnym ochorením a/alebo cerebrovaskulárnym ochorením majú byť liečení ibuprofénom iba po dôkladnom zvážení a má sa zabrániť vysokým dávkam (2 400 mg/deň).

Dôkladné zváženie je potrebné aj pred začatím dlhodobej liečby u pacientov s rizikovými faktormi kardiovaskulárnych príhod (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus alebo fajčenie), obzvlášť pri vysokých dávkach (2 400 mg/deň).

Klinické štúdie naznačujú, že užívanie ibuprofenu, najmä vo vysokej dávke (2 400 mg/deň) a dlhodobé užívanie môže byť spojené s malým zvýšením rizika arteriálnych trombotických príhod (napr. infarkt myokardu alebo mozgovocievna príhoda). Celkovo, epidemiologické štúdie nenaznačujú, že nízka dávka ibuprofenu (napr. $\leq 1\,200$ mg/deň) je spojená so zvýšeným rizikom arteriálnych trombotických príhod.

U pacientov liečených Brufedolom Rapid 400 mg boli hlásené prípady Kounisovho syndrómu. Kounisov syndróm sa definuje ako sekundárne kardiovaskulárne príznaky pri alergickej reakcii alebo reakcii z precitlivenosti spojené so zúžením koronárnych tepien, čo môže viesť k infarktu myokardu.

Poškodenie fertility u žien:

Existujú niektoré dôkazy, že lieky inhibujúce cyklooxygenázu/syntézu prostaglandínov môžu účinkom na ovuláciu spôsobiť poškodenie fertility u žien. Tento účinok je po ukončení liečby reverzibilný (pozri časť 4.6).

Gastrointestinálne (GI) poruchy:

Lieky zo skupiny NSAID sa majú podávať opatrne pacientom s anamnézou gastrointestinálneho ochorenia (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba), pretože by mohlo dôjsť k zhoršeniu tohto ochorenia (pozri časť 4.8).

Gastrointestinálne krvácanie, ulcerácia alebo perforácia, ktoré môžu byť smrteľné, boli hlásené pri všetkých liekoch zo skupiny NSAID a môžu sa vyskytnúť kedykoľvek počas liečby, a to s varovnými príznakmi aj bez nich, a takisto bez predchádzajúcej anamnézy závažných gastrointestinálnych príhod.

Riziko gastrointestinálneho krvácania, ulcerácie alebo perforácie sa stupňuje so zvyšujúcou sa dávkou liekov zo skupiny NSAID, u pacientov s anamnézou vredovej choroby, zvlášť ak bola spojená s komplikáciou krvácania alebo perforácie (pozri časť 4.3), a u starších pacientov. U týchto pacientov treba začať liečbu najnižšou možnou dávkou.

Kombinovanú liečbu s protektívnymi látkami (napr. mizoprostol alebo inhibítory protónovej pumpy) je potrebné zvážiť u týchto pacientov, a tiež u pacientov liečených súbežne nízkymi dávkami kyseliny acetylsalicylovej alebo iných liečiv, ktoré môžu zvýšiť gastrointestinálne riziko (pozri nižšie a časť 4.5).

Pacienti s anamnézou gastrointestinálnej toxicity, najmä starší ľudia, majú hlásiť akékoľvek nezvyčajné abdominálne príznaky (najmä gastrointestinálne krvácanie), obzvlášť v začiatkových štádiách liečby.

Opatrnosť sa odporúča u pacientov súbežne dostávajúcich lieky, ktoré môžu zvyšovať riziko ulcerácie alebo krvácania, ako sú perorálne kortikosteroidy alebo antikoagulanciá ako warfarín, selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu alebo antiagregačné látky, ako je kyselina acetylsalicylová (pozri časť 4.5).

Ak sa u pacientov užívajúcich ibuprofén objaví gastrointestinálne krvácanie alebo ulcerácia, liečba sa má ukončiť.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs)

V súvislosti s používaním ibuprofenu boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs) zahŕňajúce exfoliatívnu dermatitídu, multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxickú epidermálnu nekrolýzu (TEN), reakciu s eozinofiliou a systémovými príznakmi (syndróm DRESS) a akútnu generalizovanú exantematóznú 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 ibuprofenom sa má okamžite prerušiť a má sa zvážiť alternatívna liečba (podľa potreby).

Výnimočne môžu byť ovčie kiahne príčinou vzniku ťažkých infekčných komplikácií kože a mäkkých tkanív. K dnešnému dňu nemožno vylúčiť, že užívanie NSAID môže byť jednou z príčin zhoršenia týchto infekcií. Preto je vhodné sa užívaniu ibuprofenu počas ovčích kiahní vyhnúť.

Maskovanie symptómov existujúcich infekcií

Brufedol Rapid 400 mg 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 Brufedol Rapid 400 mg 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.

Ďalšie poznámky:

Závažné akútne reakcie z precitlivenosti (napr. anafylaktický šok) sú pozorované veľmi zriedka. Pri prvých prejavoch reakcie z precitlivenosti po užití/podaní ibuprofenu sa musí liečba zastaviť. Odborný lekár musí iniciovať v súlade s príznakmi medicínsky nevyhnutné opatrenia.

Ibuprofén môže dočasne utlmiť funkciu krvných doštičiek (agregácia trombocytov). Preto sa odporúča pozorne sledovať pacientov s poruchami zrážania krvi.

Pri dlhodobom používaní ibuprofenu je potrebné pravidelne sledovať pečenné hodnoty, funkciu obličiek ako aj krvný obraz.

Dlhodobé užívanie akéhokoľvek typu lieku proti bolesti hlavy môže stav ešte zhoršiť. Ak nastane tento stav alebo je podozrenie, že nastal, je potrebné prerušiť liečbu a poradiť sa s lekárom. Podozrenie na diagnózu bolesti hlavy z nadmerného užívania (*medication overuse headache*, MOH) je možné u pacientov, ktorí majú časté alebo každodenné bolesti hlavy, hoci (alebo pretože) pravidelne užívajú lieky proti bolesti hlavy. MOH sa nesmie liečiť zvýšením dávky lieku.

Počas liečby ibuprofenom boli u pacientov s autoimunitnými poruchami (ako je systémový lupus erythematosus, zmiešané ochorenie spojivového tkaniva) pozorované prípady s príznakmi aseptickéj meningitídy, ako je stuhnutý krk, bolesť hlavy, nauzea, vracanie, horúčka alebo dezorientácia.

Je potrebné vyhýbať sa konzumácii alkoholu, pretože môže zosilniť nežiaduce účinky NSAID, najmä tie, ktoré sa týkajú gastrointestinálneho traktu alebo centrálného nervového systému.

Pacienti užívajúci ibuprofén majú hlásiť svojmu lekárovi prejavy alebo príznaky gastrointestinálnych ulcerácií alebo krvácania, rozmazané videnie alebo iné očné príznaky, kožnú vyrážku, zvýšenie telesnej hmotnosti alebo edém.

Ak sa objavia problémy so zrakom, rozmazané videnie, skotóm alebo porucha vnímania farieb je nutné prerušenie liečby.

4.5 Liekové a iné interakcie

Je potrebné sa vyhnúť súbežnému užívaniu ibuprofenu s:

Kyselinou acetylsalicylovou

Vo všeobecnosti sa neodporúča súbežné podávanie ibuprofenu a kyseliny acetylsalicylovej z dôvodu potenciálneho zvýšeného rizika nežiaducich účinkov.

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže kompetitívne inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu krvných doštičiek, ak sa podávajú súbežne. Napriek pochybnostiam týkajúcich sa extrapolácie údajov na klinickú situáciu nemožno vylúčiť možnosť, že pravidelné dlhodobé užívanie ibuprofenu, môže znížiť kardioprotektívny účinok kyseliny acetylsalicylovej v nízkych dávkach. Pri príležitostnom užívaní ibuprofenu nie je pravdepodobné, že by dochádzalo ku klinicky relevantnému účinku (pozri časť 5.1).

Inými liekmi zo skupiny NSAID, vrátane salicylátov a selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2:

Vyhnete sa súbežnému užívaniu dvoch alebo viacerých NSAID, pretože to môže zvýšiť riziko gastrointestinálnych vredov a krvácania z dôvodu zosilneného účinku (pozri časť 4.4).

Antikoagulanciami:

Lieky zo skupiny NSAID môžu zvýšiť účinky antikoagulačných liekov, ako je warfarín (pozri časť 4.4).

Diuretikami, ACE inhibítormi, beta-blokátormi a antagonistami angiotenzínu-II:

Lieky zo skupiny NSAID môžu znižovať účinok diuretík a iných antihypertenzív. U niektorých pacientov so zníženou funkciou obličiek (napr. dehydratovaných pacientov alebo starších pacientov so zníženou funkciou obličiek) môže súbežné podávanie ACE inhibítorov, betablokátorov alebo antagonistov angiotenzínu-II a látok, ktoré blokujú cyklooxygenázu, mať za následok ďalšie zhoršenie funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. Preto je nutné túto kombináciu používať s opatrnosťou, najmä u starších pacientov. Pacienti by mali byť náležite hydratovaní a je potrebné zvážiť monitorovanie renálnej funkcie po začatí súbežnej terapie a ďalej pokračovať v pravidelných intervaloch.

Draslík šetriacimi diuretikami:

Súbežné podávanie ibuprofenu a draslík šetriacich diuretík môže viesť k hyperkaliémii (odporúča sa kontrola hladín draslíka v sére).

Kortikosteroidmi:

Zvýšené riziko nežiaducich reakcií, najmä gastrointestinálneho traktu (gastrointestinálna ulcerácia alebo krvácanie (pozri časť 4.4)).

Antiagregačnými liekmi a selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (SSRI):

Zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4).

Digoxínom:

NSAID môžu zhoršiť srdcové zlyhanie, znížiť GFR a zvýšiť hladiny digoxínu v plazme. Kontrola sérových hladín digoxínu nie je pri správnom užívaní spravidla nutná.

Fenytoínom:

Súbežné užívanie ibuprofenu s liekmi s obsahom fenytoínu môže zvýšiť sérové hladiny fenytoínu. Kontrola sérových hladín fenytoínu nie je pri správnom užívaní (maximálne počas 4 dní) spravidla nutná.

Lítium:

Existujú dôkazy o možnom zvýšení plazmatických hladín lítia. Kontrola sérových hladín lítia nie je pri správnom užívaní spravidla nutná.

Metotrexátom:

Podanie ibuprofenu do 24 hodín pred alebo po podaní metotrexátu môže viesť k zvýšenej koncentrácii metotrexátu, a tým k zvýšeniu jeho toxického účinku.

Cyklosporínom:

Zvýšenie hladiny cyklosporínu spôsobené súbežným podávaním niektorých nesteroidných antiflogistík zvyšuje riziko obličky poškodzujúceho účinku. Tento účinok sa nedá vylúčiť pri súbežnom užívaní cyklosporínu s ibuprofenom.

Mifepristónom:

NSAID sa nemajú užívať počas 8-12 dní po podaní mifepristónu, pretože NSAID môžu znížiť účinok mifepristónu.

Sulfínpyrazónom:

Lieky obsahujúce sulfínpyrazón môžu oneskoriť vylučovanie ibuprofenu.

Probenecidom:

Lieky obsahujúce probenecid môžu znížiť klírens NSAID a môžu zvýšiť ich sérovú koncentráciu.

Takrolimom:

Možné zvýšenie rizika nefrotoxicity, ak sa NSAID podávajú s takrolimom.

Zidovudínom:

Zvýšené riziko hematologickej toxicity, ak sa NSAID podávajú so zidovudínom. Odporúča sa skontrolovať krvný obraz 1-2 týždne po začiatku súbežného užívania.

Existuje dôkaz o zvýšenom riziku hemartróz a hematómov u HIV pozitívnych pacientov s hemofiliou, ktorí dostávajú súbežnú liečbu zidovudínom a ibuprofenom.

Derivátmi sulfonylmočoviny:

NSAID môžu buď zvýšiť alebo znížiť hypoglykemický účinok derivátov sulfonylmočoviny.

Pri súbežnom užívaní sa odporúča opatrnosť.

Chinolónovými antibiotikami:

Údaje zo štúdií na zvieratách naznačujú, že lieky zo skupiny NSAID môžu zvyšovať riziko vzniku kŕčov v súvislosti s chinolónovými antibiotikami. Pacienti užívajúci lieky zo skupiny NSAID a chinolóny môžu mať zvýšené riziko vzniku kŕčov.

Alkoholom, bisfosfonátmi, oxpentifylínom (pentoxifylínom) a sulfínpyrazónom:

Môžu zosilniť gastrointestinálne nežiaduce účinky a riziko krvácania alebo ulcerácie.

Baklofénom:

Zvýšená toxicita baklofenu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže nepriaznivo ovplyvňovať graviditu a/alebo vývoj embrya alebo plodu. Údaje z epidemiologických štúdií naznačujú zvýšené riziko spontánneho potratu, malformácií srdca a gastroschízy po používaní inhibítorov syntézy prostaglandínov v začiatkoch gravidity. Predpokladá sa, že riziko sa zvyšuje s dávkou a dĺžkou liečby.

Podávanie inhibítorov syntézy prostaglandínov u zvierat ukázalo zvýšenie predimplantačných a postimplantačných strát a embryonálnu a fetálnu letalitu. Okrem toho u zvierat, ktoré dostávali počas periódy organogenézy inhibítory syntézy prostaglandínov, bola popísaná zvýšená incidencia rôznych malformácií, vrátane kardiovaskulárnych.

Od 20. týždňa tehotenstva môže užívanie ibuprofenu 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 ibuprofenu 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 kontraindikovaný počas tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 5.3).

Dojčenie

Ibuprofén a jeho metabolity môžu v nízkej koncentrácii prechádzať do mlieka dojčiacich matiek. Doteraz nie sú známe žiadne škodlivé účinky pre dieťa. Preto sa ibuprofén môže používať počas dojčenia na krátkodobé liečenie bolesti a horúčky v doporučených dávkach. Bezpečnosť po dlhodobom podávaní nebola stanovená.

Fertilita

Existujú niektoré dôkazy, že lieky, ktoré inhibujú syntézu cyklooxygenázy/prostaglandínov, môžu spôsobiť poškodenie ženskej plodnosti pôsobením na ovuláciu. Toto je reverzibilné po ukončení liečby.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ibuprofén nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak, pri vyšších dávkach sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky, ako sú únava, somnolencia, vertigo a poruchy videnia (hlásené ako menej časté). V jednotlivých prípadoch sa môže zhoršiť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Tieto účinky sú zosilnené pri súčasnom užívaní alkoholu.

4.8 Nežiaduce účinky

Možné nežiaduce účinky sú tie, ktoré sa vyskytli pri kyseline ibuprofénovej.

Nežiaduce účinky sú závislé predovšetkým od dávky a odlišujú sa medzi pacientmi. Obzvlášť riziko výskytu gastrointestinálneho krvácania závisí od rozsahu dávkovania a trvania liečby. Ostatné známe rizikové faktory sú uvedené v časti 4.4.

Nasledujúce nežiaduce účinky súvisia s krátkodobým užívaním ibuprofenu s nízkou dávkou (až do 1200 mg denne) pri miernej až stredne silnej bolesti a horúčke. Ďalšie nežiaduce účinky sa môžu vyskytnúť pri liečbe iných indikácií alebo pri dlhodobom užívaní.

Nežiaduce účinky súvisiace s ibuprofénom sú uvedené v tabuľke nižšie a sú zoradené podľa klasifikácie MedDRA a tried orgánových systémov s uvedením frekvencie výskytu: veľmi časté

($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ a $<1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ a $<1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ a <1000), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). V každej kategórii frekvencie sú nežiaduce účinky zoradené v poradí klesajúcej frekvencie výskytu.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	Veľmi zriedkavé	Hematopoetické poruchy ¹
<i>Poruchy imunitného systému</i>	Menej časté	Hypersenzitívne reakcie so žihľavkou a pruritom ²
	Veľmi zriedkavé	Závažné celkové hypersenzitívne reakcie. Možné príznaky: opuch tváre, jazyka a hrtanu, edém, dyspnoe, tachykardia, hypotenzia (anafylaxia, angioedém alebo až život ohrozujúci šok) ²
<i>Psychické poruchy</i>	Zriedkavé	Zmätenosť, halucinácie
	Neznáme	Psychotické poruchy, depresia
<i>Poruchy nervového systému</i>	Časté	Bolesť hlavy, ospalosť, vertigo, únava, agitácia, závrat, nespavosť, podráždenosť
	Veľmi zriedkavé	Aseptická meningitída ³
<i>Poruchy oka</i>	Neznáme	Amblyopia ⁴ , rozmazané videnie ⁴ , znížené videnie ⁴
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	Zriedkavé	Tinnitus
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	Veľmi zriedkavé	Palpitácie, infarkt myokardu, akútny pľúcny edém
	Neznáme	Zlyhanie srdca, edém, Kounisov syndróm
<i>Poruchy ciev</i>	Neznáme	Arteriálna hypertenzia
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	Menej časté	Rinitída
	Veľmi zriedkavé	Exacerbácia astmy
	Neznáme	Bronchospazmus, astma alebo dyspnoe ²
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Veľmi časté	Pálenie záhy, abdominálna bolesť, nauzea, dyspepsia, hnačka, flatulencia, zápcha a vracanie ⁵
	Časté	Peptický vred ⁶ , gastrointestinálna perforácia alebo krvácanie ⁶ , meléna, hemateméza, vred v ústach, kolitída
	Menej časté	Gastritída
	Veľmi zriedkavé	Ezofagitída, pankreatitída, intestinálne striktúry
	Neznáme	Exacerbácia kolitídy a Crohnovej choroby ⁷
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	Veľmi zriedkavé	Porucha funkcie pečene, poškodenie pečene, predovšetkým pri dlhodobej liečbe, zlyhanie pečene, akútna hepatitída, žltáčka ⁸
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Menej časté	Citlivosť na svetlo, kožná vyrážka ²
	Veľmi zriedkavé	Závažné kožné infekcie a komplikácie v mäkkých tkanivách počas infekcie ovčích kiahní, nekrotizujúca fasciitída, exfoliatívna dermatitída, vyrážka s pľuzgiermi, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, multiformného erytému a toxickéj epidermálnej nekrolýzy ²
	Neznáme	Alopécia ⁹ , lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (syndróm DRESS), akútna generalizovaná

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
		exantematózna pustulóza (AGEP)
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	Rozvoj edému, obzvlášť u pacientov s arteriálnou hypertenziou a poruchou funkcie obličiek, vrátane nefrotického syndrómu, intersticiálnej nefritídy, ktoré môžu byť spojené so zlyhaním obličiek ¹⁰
	Zriedkavé	Obličková papilárna nekróza ¹⁰
	Veľmi zriedkavé	Akútne zlyhanie obličiek ¹⁰ , dyzúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Neznáme	Menštruačné ťažkosti
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zriedkavé	Nárast dusíka močoviny v krvi, sérových transamináz a alkalickéj fosfatázy, pokles hemoglobínu a hodnôt hematokritu, inhibícia agregácie trombocytov, pokles sérového vápnika, nárast sérovej kyseliny močovej
	Neznáme	Predĺžený čas krvácania ¹¹

Popis vybraných nežiaducich reakcií

¹ Zahŕňajú anémiu, leukopéniu, trombocytopéniu, pancytopéniu a agranulocytózu. Prvé prejavy: horúčka, bolesť hrdla, vredy na povrchu ústnej dutiny, chrípke podobné príznaky, príznaky vyčerpania, nosové a kožné krvácanie.

²Hypersenzitívne reakcie: Tieto môžu zahŕňať: a) nešpecifické alergické reakcie a anafylaxiu, b) reaktivitu respiračného traktu vrátane astmy, exacerbácie astmy, bronchospazmus a dyspnoe alebo c) niektoré kožné ochorenia vrátane urtikárie, exantému a purpury, menej často sprevádzaných so svrbením. Boli hlásené prípady vzniku angioedému a v zriedkavých prípadoch exfoliačné a pľuzgierové dermatózy vrátane toxickéj epidermálnej nekrolýzy, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a multiformného erytému. Niektoré reakcie vrátane meningeálneho podráždenia a letargie sa považujú za spojené s reakciami z precitlivenosti. Systémový lupus erythematosus a iné kolagénové ochorenia sú rizikovými faktormi závažných prípadov generalizovaných reakcií z precitlivenosti. Generalizované reakcie z precitlivenosti sú menej časté. Príznaky môžu zahŕňať horúčku s vyrážkou, bolesť brucha, bolesť hlavy, nevoľnosť a vracanie, príznaky poškodenia pečene a dokonca meningeálne symptómy. U pacientov s predispozíciou môže ibuprofén spôsobiť v zriedkavých prípadoch bronchospazmus.

³Patogénny mechanizmus aseptickéj meningitídy vyvolanej liekmi nie je úplne preskúmaný. Dostupné údaje o aseptickéj meningitíde súvisiacej s NSAID však naznačujú reakciu z precitlivenosti (v dôsledku časovej spojitosti medzi podaním lieku a vymiznutím príznakov po ukončení liečby). U pacientov s existujúcimi autoimunitnými ochoreniami (systémový lupus erythematosus a zmiešané ochorenie spojivového tkaniva) počas liečby ibuprofénom boli pozorované príznaky symptómov aseptickéj meningitídy, ako je šijová rigidita, bolesť hlavy, nevoľnosť, zvracanie, horúčka a dezorientácia.

⁴Boli hlásené reverzibilné účinky.

⁵Najčastejšie nežiaduce účinky sú gastrointestinálne nežiaduce účinky.

⁶Menej často smrteľné, najmä u starších pacientov. Pozrite si osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní.

⁷Pozri časť 4.4.

⁸Hepatotoxické reakcie sa môžu vyskytnúť ako súčasť generalizovanej hypersenzitívnej reakcie.

⁹Bola hlásená reverzibilná alopecia u čiernych žien.

¹⁰Zvlášť pri dlhodobom užívaní, ktoré je spojené so zvýšenou koncentráciou močoviny v sére, zníženým vylučovaním moču a edémom. Vráťane papilárnej nekrózy.

¹¹Dávky ibuprofenu vyššie ako 1000 mg denne môžu predĺžiť čas krvácania.

Klinické štúdie a epidemiologické údaje naznačujú, že užitie ibuprofenu, najmä vo vysokých dávkach (2400 mg denne) a dlhodobé užívanie môže súvisieť s mierne zvýšeným rizikom arteriálnych trombotických príhod (napríklad infarkt myokardu alebo mozgová príhoda) (pozri časť 4.4).

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

U detí môže užitie viac ako 400 mg/kg ibuprofenu vyvolať príznaky. U dospelých sú účinky súvisiace s dávkou menej zreteľné. Počas pri predávkovaní je 1,5 až 3 hodiny.

Príznaky

Zjavné predávkovanie je vo všeobecnosti dobre tolerované, pokiaľ nie sú v ňom zahrnuté žiadne ďalšie lieky. U väčšiny pacientov, ktorí užili klinicky významné množstvo NSAID, je prítomné hlavne nutkanie na vracanie, vracanie, bolesť v epigastriu, alebo, zriedkavejšie, hnačka. Pískanie v ušiach, bolesť hlavy a gastrointestinálne krvácanie sú tiež možné. V prípade vážnejšieho predávkovania môže byť pozorovaný toxický účinok na centrálny nervový systém, prejavujúci sa ako závraty, ospalosť, príležitostne excitácia a dezorientácia, bezvedomie (u detí tiež myoklonické záchvaty) a kóma. Príležitostne dochádza ku vzniku kŕčov. Pri ťažkej otrave sa môže vyskytnúť metabolická acidóza a predĺženie protrombínového času/INR, pravdepodobne z dôvodu interferencie s pôsobením cirkulujúcich koagulačných faktorov. Dlhodobé užívanie vyšších ako odporúčaných dávok alebo predávkovanie môže viesť k renálnej tubulárnej acidóze a hypokaliémii. Môže dôjsť k akútnemu zlyhaniu obličiek a poruche funkcie pečene. U pacientov s astmou je možná exacerbácia astmy. Okrem toho môže nastať hypotenzia a respiračná depresia.

Liečba

Nie je dostupné špecifické antidotum.

Liečba má byť symptomatická a podporná a zahŕňa udržiavanie priechodných dýchacích ciest a pozorovanie srdcových a vitálnych funkcií až do stabilizácie pacienta. V prípade potreby sa môže vykonať korekcia rovnováhy sérového elektrolytu. Nútená diuréza a hemodialýza nie sú vhodné, pretože ibuprofén je značne metabolizovaný a je takmer úplne viazaný na proteíny. Výplach žalúdka alebo podanie aktívneho uhlia je vhodné počas prvej hodiny od užitia väčšieho toxického množstva. V prípade gastrointestinálneho krvácania môže aktívne uhlie brániť endoskopii. Pri častých alebo dlhotrvajúcich kŕčoch sa má podať intravenózne diazepam alebo lorazepam. Pri astme sa majú podať bronchodilatanciá.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Ibuprofén lyzinát je lyzínová soľ ibuprofenu, derivát kyseliny propiónovej. Ibuprofén je nesteroidné antiflogistikum a antireumatikum (NSAID), u ktorého sa na konvenčných experimentálnych modeloch na zvieratách dokázalo, že účinok spočíva v inhibícii syntézy prostaglandínov. U ľudí ibuprofén znižuje bolesť pri zápaloch, opuch a horúčku. Okrem toho reverzibilne inhibuje agregáciu krvných doštičiek indukovanú adenozindifosfátom (ADP) a kolagénom.

Po perorálnom podaní sa ibuprofén lyzinát separuje na ibuprofénovú kyselinu a lyzinát. U lyzinátu nebola zistená farmakologická aktivita. Farmakologické vlastnosti ibuprofén lyzinátu sú preto rovnaké ako u ibuprofénovej kyseliny.

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže kompetitívne inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu krvných doštičiek, ak sa tieto lieky podávajú súbežne. Niektoré farmakodynamické štúdie ukazujú, že keď pacienti užili jednorazovú dávku ibuprofenu 400 mg do 8 hodín pred alebo do 30 minút po užití kyseliny acetylsalicylovej s okamžitým uvoľňovaním liečiva (v dávke 81 mg), došlo k oslabeniu účinku kyseliny acetylsalicylovej na tvorbu tromboxánu alebo agregáciu krvných doštičiek. Napriek pochybnostiam týkajúcim sa extrapolácie týchto údajov na klinickú situáciu, možnosť, že pravidelné, dlhodobé užívanie ibuprofenu môže znížiť kardioprotektívny účinok kyseliny acetylsalicylovej v nízkych dávkach nie je možné vylúčiť. Pri príležitostnom užívaní ibuprofenu nie je pravdepodobné, že by dochádzalo ku klinicky významnému účinku (pozri časť 4.5).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Väčšina farmakokinetických údajov získaných po podaní kyseliny ibuprofénovej sa vzťahuje aj na ibuprofén lyzinát.

Po perorálnom podaní sa ibuprofén čiastočne absorbuje v žalúdku a následne úplne absorbuje v tenkom čreve.

Po metabolizácii v pečeni (hydroxylácii, karboxylácii) sa farmakologicky neaktívne metabolity úplne eliminujú, predovšetkým obličkami (90 %), ale tiež žľou. Polčas eliminácie u zdravých jedincov a u pacientov s ochoreniami pečene a obličiek je 1,8-3,5 hodín, väzba na plazmatické bielkoviny je približne 99 %.

Maximálne plazmatické hladiny po perorálnom podaní liekovej formy s normálnym uvoľňovaním sa dosahujú po 1-2 hodinách. Ibuprofén sa však z gastrointestinálneho traktu absorbuje rýchlejšie po perorálnom podaní tabliet ibuprofén lyzinátu.

Žiadne špecifické rozdiely vo farmakokinetickom profile neboli pozorované u starších jedincov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V experimentálnych štúdiách na zvieratách sa prejavila subchronická a chronická toxicita ibuprofenu, hlavne v podobe gastrointestinálnych lézií a ulcerácií. Štúdie *in vitro* a *in vivo* nepriniesli nijaký klinicky relevantný dôkaz o mutagénnom potenciáli ibuprofenu. V štúdiách na potkanoch a myšiach sa nenašiel dôkaz o karcinogénnom účinku ibuprofenu. Pri králikoch ibuprofén spôsoboval inhibíciu ovulácie, a tiež poruchu implantácie pri rôznych druhoch zvierat (králik, potkan, myš).

V experimentálnych štúdiách sa dokázalo, že ibuprofén prechádza cez placentu. Po podaní toxických dávok pre matku sa pozoroval v potomstve potkanov zvýšený výskyt malformácií (napr. defekty komorového septa).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza (E460)
oxid kremičitý, koloidný bezvodý (E551)
krospovidón (E1202)
povidón (E1201)
stearát horečnatý (E572)
mastenec (E553b)

Obal tablety

hydrolyzovaný polyvinyl alkohol (E1203)
oxid titaničitý (E171)
makrogol (E1521)
mastenec (E553b)

Atramentová potlač

šelak
čierny oxid železitý (E172)
hydroxid amónny (E527)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Fľaše: Použite do 60 dní po otvorení. Po otvorení uchovávajte fľašu dôkladne uzatvorenú.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie v HDPE fľašiach pozostáva z bielej nepriehľadnej HDPE fľaše s bielym nepriehľadným uzáverom s odnímateľným hliníkovým indukčným tesniacim tampónom a vysušovadlom (silikagél).
Poznámka: Balenie v HDPE fľaši môže byť, na základe komerčných požiadaviek, umiestnené v papierovej škatuli.

Dávkovacie balenie: balenie v HDPE fľašiach pozostáva z bielej nepriehľadnej HDPE fľaše s bielym nepriehľadným uzáverom s odnímateľným hliníkovým indukčným tesniacim tampónom a vysušovadlom (silikagél).

Poznámka: Balenie v HDPE fľaši môže byť, na základe komerčných požiadaviek, umiestnené v papierovej škatuli.

Blistrové balenie pozostáva z bieleho nepriehľadného PVC s polyetylénovou vrstvou, ktorá je ešte obalená PVdC (PVC/PE/PVdC) na jednej strane a pevnou temperovanou hliníkovou fóliou obalenou tepelne upevneným lakom na druhej strane.

Za studena lisované blisterové balenie pozostávajúce zo za studena formovaného laminátu (hliníková fólia vrstvená na orientovaný polyamid na jednej strane a vrstvená na PVC na druhej strane, t. j.

OPA/Al/PVC) na jednej strane a pevnej hliníkovej fólie, obalenej tepelne upevneným VMCH lakom na druhej strane.

Veľkosti balenia:

Blistre: 12, 24, 30, 50, 100, 200.

Fľaše: 100, 200 (dávkovacie balenie)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

29/0364/13-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. septembra 2013

Dátum posledného predĺženia registrácie: 04. februára 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2024