

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

BRUFEN RAPIDCAPS 400 mg mäkké kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna mäkká kapsula obsahuje 400 mg ibuprofenu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna mäkká kapsula obsahuje 72,4 mg čiastočne dehydrovaného roztoku sorbitolu (E 420).
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká kapsula

Mäkké želatínové kapsuly oválneho tvaru (približne 16 mm x 10 mm), ktoré sú bezfarebné alebo svetložlté, obsahujúce priehľadný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

BRUFEN RAPIDCAPS 400 mg je indikovaný dospelým a dospievajúcim s telesnou hmotnosťou od 40 kg (vo veku 12 rokov a starším) na krátkodobú symptomatickú liečbu miernej až stredne silnej bolesti, ako je bolesť hlavy, zubov, menštruačná bolesť a horúčka.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Len na krátkodobé perorálne použitie.

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

Dávkovanie

Dospelí a dospievajúci s telesnou hmotnosťou od 40 kg (vo veku 12 rokov a starší)

Odporúčaná jednorazová dávka je 400 mg (1 kapsula), ktorú možno v prípade potreby užiť až 3-krát denne.

Odstup medzi jednotlivými dávkami má byť aspoň 6 hodín.

Maximálna denná dávka 1 200 mg sa nesmie prekročiť počas 24 hodín.

Pediatrická populácia

BRUFEN RAPIDCAPS 400 mg sa nemá používať u dospievajúcich s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg alebo detí mladších ako 12 rokov.

Starší pacienti

Starší pacienti majú zvýšené riziko závažných nežiaducich reakcií. Ak je užívanie NSAID (*non-steroidal anti-inflammatory drug*, nesteroidový protizápalový liek) považované za nevyhnutné, má sa užiť čo najnižšia účinná dávka počas čo najkratšieho možného obdobia. Pacienti musia byť pravidelne monitorovaní pre výskyt gastrointestinálneho krvácania v dôsledku liečby NSAID.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek je potrebná opatrnosť. Dávka má byť čo najnižšia a funkcia obličiek má byť monitorovaná (pozri časť 4.4). Liek jej kontraindikovaný pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.3).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene je potrebná opatrnosť. Dávka má byť čo najnižšia, ako je to možné (pozri časť 4.4). Liek je kontraindikovaný pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Mäkká kapsula sa má zapíť pohárom vody a nesmie sa hrýzť.

Pacientom s citlivým žalúdkom sa odporúča užiť ibuprofén s jedlom.

Dĺžka liečby

Ak je u dospievajúcich vo veku 12 až 18 rokov potrebné užívanie tohto lieku viac ako 3 dni alebo sa príznaky ochorenia zhoršujú, je potrebné sa poradiť s lekárom.

U dospelých, ak bolesť pretrváva viac ako 4 dni, horúčka trvá viac ako 3 dni alebo sa bolesť alebo horúčka zhoršujú, prípadne sa objavia ďalšie príznaky, je potrebné prehodnotiť klinický stav.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- pacienti s anamnézou hypersenzitívnych reakcií (napr. bronchospazmus, astma, rinitída, angioedém alebo žihľavka) na kyselinu acetylsalicylovú alebo iné NSAID;
- pacienti s aktívnym alebo opakujúcim sa peptickým vredom či krvácaním (dva alebo viac prípadov potvrdeného vredu alebo krvácania);
- pacienti s anamnézou gastrointestinálneho krvácania alebo perforácie vo vzťahu k predchádzajúcej liečbe NSAID;
- závažná porucha funkcie obličiek;
- závažná porucha funkcie pečene;
- závažné zlyhávanie srdca (trieda IV podľa NYHA);
- posledný trimester gravidity (pozri časť 4.6);
- neobjasnené poruchy krvotvorby;
- cerebrovaskulárne alebo iné aktívne krvácanie;
- stavy zahŕňajúce zvýšenú krvácavosť;
- závažná dehydratácia (spôsobená napr. vracaním, hnačkou alebo nedostatočným príjmom tekutín).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nežiaduce účinky sa môžu minimalizovať užitím čo najnižšej účinnej dávky počas čo najkratšieho obdobia potrebného na zvládnutie symptómov (pozri časť 4.2 a gastrointestinálne a kardiovaskulárne riziká uvedené nižšie).

Gastrointestinálne riziká

Gastrointestinálne krvácanie, ulcerácia alebo perforácia, ktoré môžu byť smrteľné, sú popísané pri všetkých NSAID a môžu sa vyskytnúť kedykoľvek počas liečby, a to s varovnými príznakmi aj bez nich alebo s predchádzajúcou anamnézou gastrointestinálnych príhod.

Riziko gastrointestinálneho krvácania, ulcerácie či perforácie je vyššie pri zvyšujúcich sa dávkach NSAID, u pacientov s anamnézou vredovej choroby, najmä ak bola komplikovaná krvácaním alebo perforáciou (pozri časť 4.3) a u starších pacientov. U takýchto pacientov treba začať najnižšou možnou dávkou.

U takýchto pacientov, ako aj u pacientov, ktorí súbežne užívajú nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej alebo iné lieky, ktoré zvyšujú gastrointestinálne riziko (pozri nižšie časť 4.5) sa má zvážiť súbežné podávanie protektívnej liečby (napr. mizoprostol alebo inhibítory protónovej pumpy).

Pacienti s anamnézou gastrointestinálnej toxicity, najmä starší pacienti, majú hlásiť lekárovi akékoľvek neobvyklé bolesti brucha (najmä gastrointestinálne krvácanie) obzvlášť na začiatku liečby.

Zvýšená opatrnosť je potrebná u pacientov, ktorí užívajú lieky, ktoré môžu zvyšovať riziko ulcerácie alebo krvácania, ako sú perorálne kortikosteroidy, antikoagulanciá ako warfarín, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) alebo antiagregačné lieky ako kyselina acetylsalicylová (pozri časť 4.5).

Ak sa u pacienta liečeného ibuprofénom objaví gastrointestinálne krvácanie alebo ulcerácia, liečba sa musí okamžite ukončiť (pozri časť 4.3).

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 riziká

Pred začatím liečby je u pacientov s hypertenziou a/alebo zlyhávaním srdca v anamnéze potrebná opatrnosť (konzultácia s lekárom alebo lekárnikom), pretože v súvislosti s liečbou NSAID boli hlásené retencia tekutín, hypertenzia a edém.

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

Pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, kongestívnym zlyhávaním srdca (triedy II-III podľa NYHA), diagnostikovanou ischemickou chorobou srdca, ochorením periférnych artérií a cerebrovaskulárnym ochorením majú byť liečení ibuprofénom len po dôkladnom zvážení a nemajú sa používať vysoké dávky (2 400 mg/denne).

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/denne).

U pacientov liečených liekom BRUFEN RAPIDCAPS boli hlásené prípady Kounisovho syndrómu. Kounisov syndróm bol definovaný ako kardiovaskulárne príznaky sekundárne k alergickej alebo hypersenzitívnej reakcii spojenej so zúžením koronárnych artérií potenciálne vedúce k infarktu myokardu.

Kožené riziká

Závažné kožné nežiaduce reakcie (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR)

V súvislosti s používaním ibuprofenu boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR), zahŕňajúce exfoliatívnu dermatitídu, multifonný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxickú epidermálnu nekrolýzu (TEN), liekovú reakciu s eozinofíliou a systémovými príznakmi (syndróm DRESS) a akútnu generalizovanú exantematóznou 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 ukončiť a má sa zvážiť alternatívna liečba (podľa potreby).

Porucha funkcie obličiek a (alebo) pečene

Ibuprofén sa má používať opatrne u pacientov s anamnézou ochorenia pečene alebo obličiek, najmä počas súbežnej liečby diuretikami, pretože inhibícia prostaglandínov môže spôsobiť retenciu tekutín a zhoršiť funkciu obličiek. Ak sa takýmto pacientom podá ibuprofén, má sa použiť čo najnižšia účinná dávka a funkcia obličiek sa má pravidelne monitorovať (pozri časti 4.3 a 4.8).

V prípade dehydratácie je potrebné zabezpečiť dostatočný príjem tekutín. Existuje riziko poškodenia obličiek u dehydratovaných dospelých.

Všeobecne môže bežné užívanie analgetík, viesť k trvalému poškodeniu obličiek s rizikom zlyhania obličiek (analgetická nefropatia), najmä pri kombinácii niekoľkých liečiv proti bolesti. Starší a pacienti so zlyháváním obličiek, zlyháváním srdca, dysfunkciou pečene, pacienti liečení diuretikami alebo inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) majú vysoké riziko tejto reakcie. Po ukončení liečby nesteroidným protizápalovým liekom (NSAID) sa zvyčajne obnoví stav pred liečbou.

Tak ako pri iných NSAID aj ibuprofén môže spôsobiť mierne prechodné zvýšenie niektorých pečenných parametrov, ako aj významné zvýšenie transamináz (alanínaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST)). Ak dôjde k významnému zvýšeniu týchto parametrov, liečbu treba ukončiť (pozri časti 4.2 a 4.3).

Maskovanie symptómov existujúcich infekcií

Ibuprofén 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 komunitnej pneumónie a bakteriálnych komplikácií súvisiacich s ovčím kiahňami. Ak sa BRUFEN RAPIDCAPS 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.

Starší pacienti

Starší pacienti majú zvýšenú frekvenciu nežiaducich reakcií spôsobených užívaním NSAID, najmä gastrointestinálneho krvácania a perforácie, ktoré môžu byť fatálne (pozri časť 4.2).

Iné upozornenia

Tak ako pri iných NSAID, môžu sa vyskytnúť alergické reakcie, ako sú anafylaktické/anafylaktoidné reakcie aj bez predchádzajúcej expozície lieku. Veľmi zriedkavo boli pozorované závažné akútne hypersenzitívne reakcie (napr. anafylaktický šok). Pri výskyte prvých prejavov hypersenzitívnej reakcie po užití ibuprofenu sa musí liečba ukončiť. Na základe príznakov musí potom odborný zdravotnícky personál začať nevyhnutné liečebné opatrenia.

Poruchy dýchacích ciest

Môže byť vyvolaný bronchospazmus u pacientov s bronchiálnou astmou alebo alergickými ochoreniami alebo u pacientov, ktorí tieto ochorenia prekonali v minulosti (pozri časť 4.3).

Systémový lupus erythematosus (SLE) a zmiešané ochorenia spojivového tkaniva

Veľmi zriedkavo sa u pacientov liečených ibuprofénom zaznamenala aseptická meningitída. Hoci jej výskyt je pravdepodobnejší u pacientov so systémovým lupusom erythematosus (SLE) a súvisiacimi ochoreniami spojivového tkaniva, bola hlásená aj u pacientov, ktorí nemajú primárne chronické ochorenie, preto to je potrebné vziať do úvahy pri podávaní tohto lieku (pozri časť 4.8)

Pediatrická populácia

Existuje riziko poškodenia obličiek u dehydratovaných detí a dospelých.

Iné NSAID

Je potrebné sa vyhnúť súbežnému podávaniu ibuprofenu s inými NSAID, vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (pozri časť 4.5).

Pacientom, ktorí sú dlhodobo liečení ibuprofénom sa majú preventívne sledovať funkcie obličiek, funkcie pečene, zrážanlivosť krvi a krvný obraz.

Pacientov bezprostredne po rozsiahlej operácii počas podávania je potrebné špeciálne lekárske sledovať.

Počas dlhodobej liečby vysokými dávkami analgetík môže dôjsť k bolestiam hlavy, ktoré nesmú byť liečené zvýšením dávky lieku.

Vo výnimočných prípadoch môžu byť ovčie kiahne pôvodcom závažných kožných infekcií a komplikácií mäkkých tkanív. Doposiaľ nemožno vylúčiť, že NSAID neprispievajú k zhoršeniu týchto infekcií. Preto sa odporúča neužívať ibuprofén pri ovčích kiahňach.

Ibuprofén sa má u pacientov s akútnou intermitentnou porfýriou používať len po dôslednom zvážení pomeru prínosu a rizika.

Je potrebné vyhnúť sa súbežnej konzumácii alkoholu s NSAID vrátane ibuprofenu, pretože môže dôjsť k zvýšeniu rizika nežiaducich účinkov na gastrointestinálny trakt, ako je gastrointestinálne krvácanie alebo centrálny nervový systém, pravdepodobne v dôsledku aditívneho účinku.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje draslík, menej ako 1 mmol (39 mg) v jednej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo draslíka.

Tento liek obsahuje 72,4 mg sorbitolu (vo forme čiastočne dehydrovaného roztoku sorbitolu) v jednej kapsule, čo zodpovedá 1,03 mg/kg.

Interakcie s diagnostickými testami

- Doba krvácania (môže sa predĺžiť o 1 deň po ukončení liečby).
- Koncentrácia glukózy v krvi (môže sa znížiť).
- Klírens kreatinínu (môže sa znížiť).
- Kožné testy s alergénmi.
- Hematokrit alebo hemoglobín (môžu sa znížiť).
- Koncentrácia močovinového dusíka a sérové koncentrácie kreatinínu a draslíka (môžu sa zvýšiť).
- Pečeňové testy: zvýšené hodnoty transamináz.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vo všeobecnosti sa NSAID majú používať s opatrnosťou pri užívaní s inými liekmi, ktoré môžu zvýšiť riziko gastrointestinálnych vredov, gastrointestinálneho krvácania alebo dysfunkcie obličiek.

Ibuprofén sa nemá užívať v kombinácii s:

- kyselinou acetylsalicylovou: súbežné podávanie ibuprofenu a kyseliny acetylsalicylovej sa vo všeobecnosti neodporúča z dôvodu možných zvýšených nežiaducich udalostí.
- experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže pri súbežnom dávkovaní kompetitívne inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu trombocytov. Hoci existujú nejasnosti ohľadom extrapolácie týchto údajov do klinickej praxe, nedá sa vylúčiť možnosť, že pravidelné dlhodobé používanie ibuprofenu môže znížiť kardioprotektívny účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej. V prípade občasného používania ibuprofenu nie je pravdepodobný žiaden klinicky relevantný účinok (pozri časť 5.1).

- inými NSAID, vrátane selektívnych inhibítorov cyclooxygenázy-2: je potrebné sa vyhnúť súbežnému užívaniu dvoch alebo viacerých NSAID (vrátane kyseliny acetylsalicylovej), pretože to môže zvýšiť riziko nežiaducich reakcií (pozri časť 4.4).

Ibuprofén sa má užívať opatrne v kombinácii s:

- *antiagregačnými liekmi a selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (SSRI)*: môže zvýšiť riziko gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4). NSAID sa nemajú kombinovať s tiklopidínom pre riziko aditívneho účinku v inhibícii funkcie krvných doštičiek;
- *antikoagulanciami*: NSAID môžu zvýšiť účinky antikoagulačných liekov ako je warfarín (pozri časť 4.4);
- *mifepristónom*: NSAID sa nemajú užívať 8 až 12 dní po podaní mifepristónu, keďže môžu znížiť účinky mifepristónu;
- *hydantoínmi a sulfónamidmi*: toxické účinky týchto liečiv sa môžu zvýšiť. Plazmatické koncentrácie fenytoínu sa môžu počas súbežnej liečby ibuprofénom zvýšiť;
- *lítium*: NSAID môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie lítia, pravdepodobne znížením renálneho klírensu. Súbežnému podávaniu sa treba vyhnúť, pokiaľ sa nesledujú koncentrácie lítia. Je potrebné zvážiť zníženie dávky lítia;
- *metotrexátom podávaným v dávke 15 mg/týždeň alebo vyššej*: ak sa NSAID a metotrexát podávajú v 24-hodinovom intervale, môže dôjsť k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie metotrexátu (renálny klírens môže byť znížený účinkom NSAID), s následným zvýšením rizika toxicity metotrexátu. Preto sa treba vyhnúť používaniu ibuprofénu u pacientov liečených vysokými dávkami metotrexátu;
- *metotrexátom podávaným v nízkych dávkach, menej ako 15 mg/týždeň*: ibuprofén zvyšuje koncentráciu metotrexátu. Pri užití v kombinácii s nízkou dávkou metotrexátu je potrebné dôkladne sledovať krvné parametre pacienta, najmä počas prvých týždňov súbežného podávania. Dôsledné monitorovanie je potrebné aj v prípade zhoršenia funkcie obličiek, aj keď len mierneho u starších pacientov, ako aj monitorovanie funkcie obličiek, aby sa predišlo možnému zníženiu klírensu metotrexátu;
- *kardioglykozidmi (digoxín)*: NSAID môžu zhoršovať zlyhávanie srdca, znížiť GFR (*glomerular filtration rate*, rýchlosť glomerulárnej filtrácie) a zvýšiť koncentráciu glykozidov v krvi. NSAID môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie digoxínu, čím sa zvyšuje riziko toxicity digoxínu;
- *pentoxifylínom*: u pacientov liečených ibuprofénom v kombinácii s pentoxifylínom sa môže zvýšiť riziko krvácania, preto sa odporúča sledovať dobu krvácania;
- *probenecidom a sulfínpyrazónom*: môže spôsobiť zvýšenie plazmatických koncentrácií ibuprofénu. Táto interakcia môže byť spôsobená inhibičným mechanizmom na mieste renálnej tubulárnej sekrécie a glukuronidácie a môže vyžadovať úpravu dávky ibuprofénu;
- *chinolónovými antibiotikami*: údaje zo štúdií na zvieratách naznačujú, že NSAID môžu zvyšovať riziko vzniku kŕčov v súvislosti s chinolónovými antibiotikami. Pacienti užívajúci NSAID a chinolóny môžu mať zvýšené riziko vzniku kŕčov;
- *tiazidmi, derivátmi tiazidov, kľučkovými diuretikami a draslík šetriacimi diuretikami*: NSAID môžu pôsobiť proti diuretickému účinku týchto liekov. Súbežné užívanie NSAID a diuretík môže zvýšiť riziko nefrotoxicity spôsobenej NSAID v dôsledku zníženého prietoku krvi obličkami. Tak ako pri iných NSAID, súbežná liečba draslík šetriacimi diuretikami môže byť spojená so zvýšením hladín draslíka, preto je potrebné sledovať plazmatické koncentrácie tohto iónu;
- *derivátmi sulfonfylmočoviny*: NSAID môžu zosilniť hypoglykemický účinok derivátov sulfonfylmočoviny tým, že ich vytesňujú z väzby na plazmatické bielkoviny. Môže byť potrebné upraviť ich dávku;
- *cyklosporínom, takrolimom*: súbežné podávanie s NSAID môže zvýšiť riziko nefrotoxicity v dôsledku zníženej syntézy prostaglandínov. Ak sa podávajú súbežne, je potrebné dôsledne sledovať funkciu obličiek;
- *antihypertenzívami (inhibítory ACE a antagonisty angiotenzínu II) a diuretikami*: NSAID môžu znižovať účinky týchto liekov. U niektorých pacientov so zníženou funkciou obličiek (napr. dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti so zníženou funkciou obličiek) môže súbežné užívanie inhibítorov ACE alebo antagonistov angiotenzínu II a inhibítorov cyclooxygenázy, viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. Tieto interakcie treba zvážiť u pacientov užívajúcich koxiby súbežne s

- inhibítormi ACE alebo antagonistami angiotenzínu II. Preto sa má táto kombinácia podávať s opatrnosťou, najmä u starších pacientov. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní, po začatí súbežnej liečby a pravidelne sa má zväžiť sledovanie funkcie obličiek. Diuretiká môžu zvýšiť riziko nefrotoxicity NSAID;
- *trombolytikami*: môžu zvýšiť riziko krvácania;
 - *zidovudínom*: zvyšuje sa riziko hematologickej toxicity pri podávaní NSAID so zidovudínom. Existujú dôkazy o zvýšenom riziku hemartrózy a hematómu u HIV (+) hemofilikov liečených zidovudínom a ibuprofénom;
 - *aminoglykozidmi*: NSAID môžu znižovať vylučovanie aminoglykozidov;
 - *rastlinnými extraktmi*: *Ginko biloba* môže zvyšovať riziko krvácania pri užívaní s NSAID;
 - *kortikosteroidmi*: zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania alebo ulcerácie (pozri časť 4.4);
 - *antiagregačnými liečivami a selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (SSRI)*: môžu zvýšiť riziko gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4);
 - *jedlom*: podávanie ibuprofenu spolu s jedlom spomaľuje rýchlosť absorpcie (pozri časť 5.2);
 - *baklofénom*: ibuprofén môže zvýšiť toxicitu baklofenu možnou akumuláciou v dôsledku zlyhania obličiek spôsobeného ibuprofénom;
 - *živcami viažucimi žľčové kyseliny*: podávanie ibuprofenu so živcami viažucimi žľčové kyseliny (napr. kolestýramín) vedie k zníženiu absorpcie ibuprofenu s možným znížením jeho účinku viazaním liečiva na aniónové časti živice;
 - *takrínom*: podávanie ibuprofenu spolu s takrínom vedie k zvýšeniu toxicity takrínu s epizódami delíria v dôsledku možného vytesnenia jeho väzby na plazmatické bielkoviny;
 - *inhibítormi CYP2C9*: súbežné podávanie ibuprofenu s inhibítormi CYP2C9 môže zvýšiť expozíciu ibuprofenu (substrát CYP2C9). V štúdií s vorikonazolom a flukonazolom (inhibitory CYP2C9) sa preukázala zvýšená expozícia S(+)-ibuprofenu približne o 80 až 100 %. Pri súbežnom podávaní silných inhibítorov CYP2C9 sa má zväžiť zníženie dávky ibuprofenu, najmä ak sa vysoká dávka ibuprofenu podáva s vorikonazolom alebo flukonazolom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže nepriaznivo ovplyvňovať graviditu a/alebo vývin embrya/plodu. Údaje z epidemiologických štúdií poukazujú na zvýšené riziko potratu, malformácií srdca a gastroschízy po užívaní inhibítorov syntézy prostaglandínov v začiatkových 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 liečby.

Podávanie inhibítora syntézy prostaglandínov zvieratám ukázalo zvýšenie pre- a postimplantačných 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 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 ibuprofénom počas niekoľkých dní od 20. gestačného týždňa sa má zväžiť 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 inhibitory syntézy prostaglandínov spôsobiť:

- u plodu:
 - kardiopulmonálnu toxicitu (predčasné zúženie/uzavretie *ductus arteriosus* a pľúcnu hypertenziu);
 - renálnu dysfunkciu (pozri vyššie);

- u matky a plodu na konci gravidity:
 - možné predĺženie času krvácania, antiagregačný účinok, ktorý sa môže vyskytnúť aj pri veľmi nízkych dávkach;
 - inhibíciu kontrakcií matrice, ktorá vedie k oneskorenému alebo predĺženému pôrodu.

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

Dojčenie

Ibuprofén a jeho metabolity prechádzajú do materského mlieka iba v nízkych koncentráciách. Doteraz nie sú známe škodlivé dôsledky pre dojčatá, preto pri krátkodobej liečbe v odporúčaných dávkach pre miernu alebo stredne silnú bolesť a horúčku zvyčajne nie je potrebné ukončiť dojčenie.

Fertilita

Existujú určité dôkazy, že lieky, ktoré inhibujú cyklooxygenázu/syntézu prostaglandínov môžu spôsobiť poruchu plodnosti u žien, v dôsledku ovplyvnenia ovulácie a neodporúčajú sa ženám, ktoré sa snažia otehotnieť. Tento účinok je reverzibilný po ukončení liečby.

Ak ibuprofén užívajú ženy, ktoré chcú otehotnieť, majú sa používať najnižšie dávky čo najkratší možný čas. U žien, ktoré majú ťažkosti s otehotnením alebo sú vyšetované pre zistenie príčin neplodnosti, treba zvážiť ukončenie liečby týmto liekom.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pri jednorazovej dávke alebo krátkodobom užívaní nemá BRUFEN RAPIDCAPS 400 mg mäkké kapsuly žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pacienti, u ktorých sa počas užívania ibuprofenu vyskytnú závraty, vertigo, poruchy videnia alebo iné poruchy centrálného nervového systému, nesmú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nasledujúci zoznam nežiaducich účinkov zahŕňa všetky známe nežiaduce reakcie pri liečbe ibuprofénom, a to aj pri vysokých dávkach a dlhodobej liečbe u pacientov s reumatizmom. Stanovené frekvencie, ktoré presahujú veľmi zriedkavé hlásenia sa vzťahujú na krátkodobé užívanie denných dávok až do maximálnej dávky 1 200 mg ibuprofenu pri perorálnych liekových formách.

Treba poznamenať, že nasledovné nežiaduce účinky sú prevažne závislé od dávky a líšia sa medzi jednotlivcami.

Najčastejšie pozorované nežiaduce účinky sú gastrointestinálneho charakteru.

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

Hlásená bola nevoľnosť, vracanie, hnačka, plynatosť, zápcha, dyspepsia, bolesť brucha, meléna, hemateméza, ulcerózna stomatitída, exacerbácia kolitídy a Crohnova choroba (pozri časť 4.4). Menej často bola zaznamenaná gastritída.

V súvislosti s liečbou NSAID bol zaznamenaný edém, hypertenzia a zlyhávanie srdca.

Klinické skúšania naznačujú, že užívanie ibuprofenu, najmä vo vysokých dávkach (2 400 mg/deň), môže byť spojené s miernym zvýšením rizika arteriálnych trombotických príhod (napr. infarkt myokardu alebo cievna mozgová príhoda) (pozri časť 4.4).

Zhoršenie zápalu súvisiaceho s infekciou (napr. vznik nekrotizujúcej fasciitídy) bolo opísané ako súbežné s podávaním NSAID. Pravdepodobne súvisí s mechanizmom účinku týchto liekov.

Nežiaduce účinky, ktoré môžu súvisieť s ibuprofénom sú zoradené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako: 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 (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy	Veľmi zriedkavé	Bol opísaný akútny zápal súvisiaci s infekciou (napr. vznik nekrotizujúcej fasciitídy). Počas infekcie ovčimi kiahňami sa môžu výnimočne vyskytnúť závažné kožné infekcie a komplikácie tkanív.
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi zriedkavé	Poruchy hematopoézy (anémia, leukopénia, trombocytopénia, pancytopenia, agranulocytóza). Prvé prejavy sú: horúčka, bolesť hrdla, afty v ústach, príznaky podobné chrípke, silná vyčerpanosť, nevysvetliteľné krvácanie a modriny. V týchto prípadoch treba pacientovi odporučiť, aby ukončil liečbu týmto liekom, vyhýbal sa samoliečbe liekmi proti bolesti alebo antipyretikami a poradil sa s lekárom.
Psychické poruchy	Veľmi zriedkavé	Psychotické reakcie, depresia.
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitívne reakcie pozostávajúce z ¹ :
	Menej časté	Urtikária, pruritus
	Veľmi zriedkavé	Závažné hypersenzitívne reakcie . Príznaky môžu zahŕňať: opuch tváre, opuch jazyka, vnútorný opuch hrtana so zúžením dýchacích ciest, dýchavičnosť, tachykardiu, hypotenziu (anafylaxiu, angioedém alebo ťažký šok). Exacerbácia astmy.
	Neznáme	Reaktivita dýchacích ciest zahŕňajúca astmu, bronchospazmus a dyspnoe.
Poruchy nervového systému	Neznáme	Bolesť hlavy, závraty, nespavosť, nepokoj, podráždenosť alebo únava.
	Veľmi zriedkavé	Aseptická meningitída ²
Poruchy oka	Menej časté	Poruchy zraku
Poruchy ucha a labyrintu	Zriedkavé	Tinitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi zriedkavé	Zlyhávanie srdca, palpitácie a edém, infarkt myokardu.
	Neznáme	Kounisov syndróm
Poruchy ciev	Veľmi zriedkavé	Hypertenzia, vaskulitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Gastrointestinálne ťažkosti, ako sú bolesť brucha, nevoľnosť a dyspepsia. Hnačka, plynatosť, zápcha, pyróza, vracanie a malá strata krvi, ktorá môže vo výnimočných prípadoch viesť k anémii.
	Menej časté	Gastrointestinálne vredy, krvácanie alebo gastrointestinálna perforácia. Ulcerózna stomatitída, exacerbácia kolitídy a Crohnovej choroby (pozri časť 4.4), gastritída.
	Veľmi zriedkavé	Ezofagitída a vznik diafragmovitej stenózy čreva, pankreatitída.

Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi zriedkavé	Porucha funkcie pečene, poškodenie pečene, najmä počas dlhodobej liečby, zlyhanie pečene, akútna hepatitída.
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Rôzne kožné vyrážky
	Veľmi zriedkavé	Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) (vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, multiformného erytému, exfoliatívnej dermatitídy a toxickéj epidermálnej nekrolýzy). Alopecia.
	Neznáme	Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (syndróm DRESS), akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (AGEP). Fotosenzitívne reakcie.
Poruchy obličiek a močových ciest	Zriedkavé	Poškodenie štruktúr obličiek (papilárna nekróza) a zvýšená koncentrácia močoviny v krvi.
	Veľmi zriedkavé	Tvorba edémov, najmä u pacientov s vysokým krvným tlakom alebo zlyháváním obličiek, nefrotickým syndrómom alebo intersticiálnou nefritídou, ktorá môže byť sprevádzaná akútnym zlyháváním obličiek.
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zriedkavé	Pokles koncentrácie hemoglobínu

¹ Boli hlásené hypersenzitívne reakcie pri liečbe ibuprofénom. Môžu sa prejavovať ako (a) nešpecifické alergické reakcie a anafylaxia, (b) reaktivita dýchacích ciest zahŕňajúca astmu, zhoršenie astmy, bronchospazmus, dýchavičnosť alebo (c) rôzne kožné ochorenia, vrátane rôznych typov vyrážok, svrbenie, žihľavka, purpura, angioedém a veľmi zriedkavo exfoliatívne a bulózne dermatózy (vrátane epidermálnej nekrolýzy, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a multiformného erytému).

² Patogénny mechanizmus aseptické meningitídy vyvolaný liekmi nie je celkom objasnený. Avšak dostupné údaje o NSAID v súvislosti s aseptickou meningitídou poukazujú na hypersenzitívne reakcie (vzhľadom na časovú súvislosť s podaním lieku a vymiznutie príznakov po ukončení liečby). Poznávame, že jednotlivé prípady symptómov aseptické meningitídy (ako je stuhnutý krk, bolesť hlavy, nevoľnosť, vracanie, horúčka alebo dezorientácia) boli pozorované počas liečby ibuprofénom u pacientov s primárnymi autoimunitnými ochoreniami (ako systémový *lupus erythematosus*, zmiešané ochorenie spojivového tkaniva).

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

Väčšina prípadov predávkovania bola asymptomatická. Pri dávkach vyšších ako 80 – 100 mg/kg ibuprofenu existuje riziko symptomatického predávkovania.

Nástup príznakov predávkovania sa zvyčajne objaví do 4 hodín. Najčastejšie sú mierne príznaky zahŕňajúce bolesti brucha, nevoľnosť, vracanie, letargiu, ospalosť, bolesť hlavy, nystagmus, tinitus a ataxiu. Zriedkavo sa objavili stredne závažné alebo závažné príznaky, ako je gastrointestinálne krvácanie, hypotenzia, hypotermia, metabolická acidóza, záchvaty, zmeny funkcie obličiek, kóma, dyspnoe/syndróm akútneho dyspnoe u dospelých a prechodné epizódy apnoe (u detí po užití veľkého množstva ibuprofenu).

V prípade závažnej intoxikácie sa môže vyskytnúť metabolická acidóza.

Dlhodobé užívanie vyšších ako odporúčaných dávok alebo predávkovanie môže viesť k renálnej tubulárnej acidóze a hypokaliémii.

Liečba predávkovania

Liečba má byť symptomatická a podporná a zahŕňa udržiavanie priechodných dýchacích ciest a monitorovanie srdcových a vitálnych funkcií dovtedy, pokiaľ sa nestabilizujú. Žiadne špecifické antidotum neexistuje. Pri množstvách, ktoré pravdepodobne nespôsobia príznaky (menej ako 50 mg/kg ibuprofenu), sa môže podať voda na minimalizáciu gastrointestinálnych ťažkostí.

Zvážte perorálne podanie aktívneho uhlia, ak sa pacient dostaví do 1 hodiny od požitia potenciálne toxického množstva. Vyprázdnenie žalúdka vracaním sa musí zvážiť iba počas 60 minút po požití. Gastrická laváž sa nesmie zvažovať, pokiaľ pacient nepožil život ohrozujúce množstvo lieku a od požitia lieku neuplynulo viac ako 60 minút.

Prínos opatrení, ako je forsírovaná diuréza, hemodialýza alebo hemoperfúzia, je sporný, pretože ibuprofén sa intenzívne viaže na plazmatické bielkoviny.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Ibuprofén je nesteroidné protizápalové liečivo (NSAID) s analgetickými a antipyretickými účinkami, ktoré inhibuje syntézu prostaglandínov, prostredníctvom kompetitívnej a reverzibilnej inhibície rôznych izoform cyklooxygenázy (COX), a to na periférnej úrovni aj v centrálnom nervovom systéme.

Analgetický účinok NSAID súvisí s inhibíciou nadmernej produkcie prostaglandínov (PG). Tie majú významný senzibilizujúci účinok na nociceptívne zakončenia na periférnej úrovni, čím zvyšujú algogénny účinok bradykinínu. Na centrálnej úrovni je ibuprofén schopný inhibovať syntézu COX-3, ktorá sa považuje za katalytickú frakciu COX-1 a je najbežnejšou izoformou PG v centrálnom nervovom systéme.

Protizápalový účinok takisto súvisí s inhibíciou syntézy prostaglandínov, pretože zápalová reakcia je vždy sprevádzaná uvoľňovaním rôznych prostanoidov so silnými vazodilatačnými vlastnosťami, ktoré spôsobujú dilatáciu prekapilárnych arterií, čo vedie k typickému začervenaniu kože v oblasti zápalu. Okrem toho zvyšujú účinok bradykinínu a histamínu na vaskulárnu permeabilitu, čím podporujú vznik charakteristického zápalového edému.

Antipyretický účinok súvisí s inhibíciou syntézy PGE₁ v hypotalame.

Okrem toho ibuprofén reverzibilne inhibuje agregáciu krvných doštičiek.

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže pri súbežnom dávkovaní kompetitívne inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu trombocytov. Niektoré farmakodynamické štúdie preukázali, že pri jednorazovej 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 ohľadom extrapolácie týchto údajov do klinickej praxe, nedá sa vylúčiť možnosť, že pravidelné, dlhodobé užívanie ibuprofenu môže znížiť kardioprotektívny účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej. V prípade občasného používania ibuprofenu nie je pravdepodobný žiaden klinicky relevantný účinok (pozri časť 4.5).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ibuprofén je liečivo s lineárnou farmakokinetikou.

Absorpcia

BRUFEN RAPIDCAPS obsahuje 400 mg ibuprofenu rozpusteného v hydrofilnom rozpúšťadle v želatínovej kapsule. Po požití sa želatínová kapsula v žalúdočných šťavách rozpadne a okamžite uvoľní solubilizovaný ibuprofén na absorpciu. Medián maximálnej plazmatickej koncentrácie sa dosiahne približne do 30 minút po podaní nalačno.

Farmakokinetická štúdia preukázala, že pri jednej mäkkej kapsule s obsahom 400 mg ibuprofenu sa priemerná maximálna plazmatická koncentrácia dosiahla rýchlejšie (32,5 minúty) než pri dvoch tabletách s obsahom 200 mg ibuprofenu (90 minút). Táto štúdia tiež ukázala, že ibuprofén v mäkkej kapsule má rovnakú rýchlosť absorpcie ako tablety, a preto sa tieto dva lieky považujú za terapeuticky rovnocenné.

Užitie lieku s jedlom môže predĺžiť časový interval dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie.

Eliminácia

Eliminačný polčas je približne 2 hodiny.

Ibuprofén sa metabolizuje v pečeni na dva metabolity, ktoré nemajú farmakologickú aktivitu. Ibuprofén a jeho metabolity sú čiastočne konjugované s kyselinou glukurónovou. Vylučuje sa prevažne obličkami, a to hlavne močom, pričom 90 % vo forme neaktívnych metabolitov konjugovaných s kyselinou glukurónovou a 10 % v nezmenenej forme. Vylučovanie liečiva je prakticky ukončené do 24 hodín po podaní poslednej dávky.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Subchronická a chronická toxicita ibuprofenu sa v pokusoch na zvieratách prejavovala predovšetkým ako lézie a ulcerácie v gastrointestinálnom trakte.

Ibuprofén nevykazoval žiadny klinicky významný dôkaz o mutagénnom potenciáli v *in vitro* a *in vivo* štúdiách. V štúdiách na potkanoch a myšiach sa nezistil žiadny dôkaz o karcinogénnych účinkoch ibuprofenu.

Ibuprofén viedol k inhibícii ovulácie u králikov a k poruche implantácie u rôznych živočíšnych druhov (králik, potkan, myš). V experimentálnych štúdiách sa zistilo, že ibuprofén prechádza placentárnou bariérou. Po podaní dávok toxických pre matku sa na potomstve potkanov pozoroval zvýšený výskyt malformácií (defekty ventrikulárneho septa).

Štúdie hodnotenia environmentálnych rizík ukázali, že ibuprofén môže predstavovať riziko pre vodné prostredie, najmä pre ryby.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Náplň kapsuly

makrogol 600

hydroxid draselný (E 525)

čistená voda

Obal kapsuly

želatína (E 441)

čiasťočne dehydrovaný roztok sorbitolu (E 420)
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

BRUFEN RAPIDCAPS 400 mg sa dodáva v blistrových baleniach.

Blistrové balenia

Biele nepriehľadné PVC/PVDC/Al blisterové balenie.

Balenia po 10, 12, 15, 20 alebo 30 mäkkých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

07/0359/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2025