

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ibuprofen Kabi 400 mg
infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml roztoku obsahuje 4 mg ibuprofénu.
Jedna 100 ml fľaška obsahuje 400 mg ibuprofénu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jeden ml roztoku obsahuje 3,71 mg sodíka.
Jedna 100 ml fľaška obsahuje 371 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok.
Číry a bezfarebný infúzny roztok.

pH: 7,2 – 8,0
Osmolalita: 270 - 330 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ibuprofen Kabi je indikovaný dospelým

- na krátkodobú symptomatickú liečbu akútnej stredne silnej bolesti a
- na krátkodobú symptomatickú liečbu horúčky,

keď je podanie intravenóznou cestou klinicky opodstatnené, alebo keď iné cesty podania nie sú možné.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Nežiaduce účinky možno minimalizovať podávaním najnižšej účinnej dávky počas najkratšej doby potrebnej na zmiernenie príznakov (pozri časť 4.4).
Pacienti musia prejsť na perorálnu liečbu hneď, ako to bude možné.
Tento liek je určený na krátkodobú liečbu akútnych stavov a nemá sa používať viac ako 3 dni.
Má sa udržiavať dostatočná hydratácia pacienta, aby sa minimalizovalo riziko možných nežiaducich reakcií týkajúcich sa obličiek.

Dospelí

Odporúčaná dávka je 400 mg ibuprofénu, každých 6 až 8 hodín podľa potreby. Maximálna odporúčaná denná dávka je 1 200 mg a nemá sa prekročiť.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Pri liečbe starších pacientov sa majú prijať preventívne opatrenia, keďže u týchto pacientov je všeobecne vyššia náchylnosť na nežiaduce účinky (pozri časti 4.4 a 4.8) a vyššia pravdepodobnosť, že budú mať poruchy funkcie obličiek, pečene a kardiovaskulárne poruchy, a že budú užívať súbežne aj iné lieky. Liečba sa má vyhodnocovať v pravidelných intervaloch a má byť prerušená, ak nie je viditeľný žiadny prínos, alebo ak sa vyskytne neznášanlivosť.

Porucha funkcie obličiek

Ak sa nesteroidové protizápalové lieky (NSAID) používajú u pacientov s insuficienciou obličiek, majú sa prijať preventívne opatrenia. U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa má počiatočná dávka znížiť a monitorovať funkcia obličiek. Tento liek je kontraindikovaný u pacientov so závažnou insuficienciou obličiek (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene

V tejto populácii pacientov sa majú pri použití NSAID prijať preventívne opatrenia, hoci rozdiely vo farmakokinetickom profile neboli pozorované. U pacientov s miernou alebo stredne závažnou insuficienciou pečene sa má liečba začať so zníženou dávkou a pacienti majú byť starostlivo monitorovaní. Tento liek je kontraindikovaný u pacientov so závažnou insuficienciou pečene (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Ibuprofenu Kabi u detí a dospievajúcich neboli doteraz stanovené. Preto sa Ibuprofen Kabi nemá používať u detí a dospievajúcich.

Spôsob podávania

Na intravenózne použitie.

Roztok sa má podávať ako intravenózna infúzia počas 30 minút.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Bronchospazmus, astma, nádcha, angioedém alebo urtikária spojená s užitím kyseliny acetylsalicylovej (ASA) alebo iných nesteroidových protizápalových liekov v anamnéze.
- Stavy, pri ktorých je zvýšená tendencia ku krvácaniu alebo aktívne krvácanie ako napríklad trombocytopénia.
- Aktívny peptický vred alebo opakujúci sa peptický vred/krvácanie v anamnéze (dve alebo viac samostatných epizód s preukázanou ulceráciou alebo krvácaním).
- Gastrointestinálne krvácanie alebo perforácie v anamnéze vo vzťahu k predchádzajúcej liečbe NSAID.
- Cerebrovaskulárne alebo iné aktívne krvácanie.
- Závažná insuficiencia pečene alebo obličiek.
- Závažné zlyhávanie srdca (trieda IV podľa NYHA).
- Závažná dehydratácia (spôsobená vracaním, hnačkou alebo nedostatočným príjmom tekutín).
- Posledný trimester gravidity (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nežiaduce účinky možno minimalizovať podávaním najnižšej účinnej dávky počas najkratšej doby potrebnej na kontrolu príznakov (pozri časť 4.8).

Má sa zabrániť súbežnému použitiu ibuprofenu s NSAID, vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (koxiby).

U starších pacientov je zvýšená frekvencia nežiaducich reakcií na NSAID, najmä gastrointestinálneho (GI) krvácania a perforácie, ktoré môžu byť fatálne (pozri časť 4.8).

Gastrointestinálne riziká

GI krvácanie, ulcerácie alebo perforácie, ktoré môžu byť fatálne, boli hlásené počas liečby pri všetkých NSAID s varovnými príznakmi alebo bez nich alebo so závažnými GI udalosťami v anamnéze alebo bez nich.

Riziko GI krvácania, ulcerácií alebo perforácie je vyššie pri zvyšovaní dávok NSAID u pacientov s vredom v anamnéze, najmä ak bol komplikovaný krvácaním alebo perforáciou (pozri časť 4.3) a u starších osôb. Títo pacienti majú začať liečbu najnižšou dostupnou dávkou. U týchto pacientov a u pacientov vyžadujúcich súbežnú liečbu nízkymi dávkami kyseliny acetylsalicylovej (ASA) alebo inými liekmi zvyšujúcimi gastrointestinálne riziko, sa má zvážiť kombinovaná liečba s protektívnymi látkami (napr. mizoprostolom alebo inhibítormi protónovej pumpy) (pozri nižšie a aj časť 4.5).

Pacienti s GI toxicitou v anamnéze, najmä staršie osoby, majú hlásiť všetky nezvyčajné GI príznaky (najmä GI krvácanie), predovšetkým na začiatku liečby.

Opatrnosť sa odporúča u pacientov súbežne dostávajúcich lieky, ktoré môžu zvyšovať riziko ulcerácií alebo krvácania, ako sú perorálne podávané kortikosteroidy, antikoagulancia ako warfarín, selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu alebo antiagregancia ako kyselina acetylsalicylová (ASA) (pozri časť 4.5).

Ak sa počas liečby ibuprofénom vyskytne GI krvácanie alebo ulcerácia, liečba sa má ukončiť (pozri časť 4.3).

NSAID sa majú podávať s opatrnosťou u pacientov s gastrointestinálnym ochorením v anamnéze (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba), keďže touto liečbou sa ich stav môže zhoršiť (pozri časť 4.8).

Kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne účinky

Klinické štúdie naznačujú, že používanie ibuprofenu, najmä vo vysokých dávkach (2 400 mg/deň) môže byť spojené s mierne zvýšeným rizikom arteriálnych trombotických udalostí (napríklad infarkt myokardu alebo cievna mozgová príhoda). Epidemiologické štúdie nepoukazujú na zvýšené riziko arteriálnych trombotických udalostí pri podávaní nízkych dávok ibuprofenu (napr. $\leq 1\,200$ mg/deň). Pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, kongestívnym srdcovým zlyhávaním (trieda I - III podľa NYHA), potvrdenou ischemickou chorobou srdca, chorobou periférnych artérií a/alebo cievnu chorobou mozgu majú byť liečení ibuprofénom až po dôkladnom zvážení a má sa zabrániť podávaniu vysokých dávok (2 400 mg/deň).

Starostlivo sa má zvážiť aj dlhodobá liečba pacientov s rizikovými faktormi pre vznik kardiovaskulárnych udalostí (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie), najmä v prípade potreby vysokých dávok ibuprofenu (2 400 mg/deň).

U pacientov liečených liekom Ibuprofen Kabi 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 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 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 prerušiť a má sa zvážiť alternatívna liečba (podľa potreby).

Insuficiencia pečene a obličiek

Ibuprofén sa má používať s opatrnosťou u pacientov s ochorením pečene alebo obličiek v anamnéze a najmä počas súbežnej liečby diuretikami, keďže inhibícia prostaglandínov môže spôsobiť zadržiavanie tekutín a zhoršenie poruchy funkcie obličiek. Ibuprofén sa má u týchto pacientov podávať v najnižšej možnej dávke a funkcia obličiek sa má pravidelne monitorovať.

V prípade dehydratácie zabezpečte dostatočný príjem tekutín. Osobitná opatrnosť je potrebná u dehydratovaných pacientov, napríklad z dôvodu hnačky, keďže dehydratácia môže byť spúšťacím faktorom pre rozvoj zlyhania obličiek.

Pravidelné používanie analgetík, najmä pri kombinácii rôznych analgetík, môže viesť k poškodeniu obličiek s rizikom insuficiencie obličiek (analgetickej nefropatie). Toto riziko je vyššie u starších osôb a pacientov s insuficienciou obličiek, zlyhávaním srdca, poruchou funkcie pečene, u pacientov

užívajúcich diuretiká alebo ACE inhibítory. Po prerušení liečby NSAID sa pacientov stav zvyčajne vráti späť do stavu pred liečbou.

Ibuprofén môže spôsobiť mierne prechodné zvýšenie niektorých parametrov funkcie pečene, ako aj výrazné zvýšenie transamináz. Pri výraznom zvýšení týchto parametrov sa má liečba prerušiť (pozri časť 4.3).

Anafylaktoidné reakcie

Ako štandardný postup pri intravenózne infúzii sa odporúča starostlivé sledovanie pacienta, najmä na začiatku infúzie, aby sa zistila každá anafylaktická reakcia spôsobená liečivom alebo pomocnou látkou.

Závažná akútna reakcia z precitlivenosti (napr. anafylaktický šok) sa pozorovala veľmi zriedkavo. Pri prvých prejavoch reakcie z precitlivenosti po podaní ibuprofenu sa musí liečba zastaviť a musí sa začať symptomatická liečba. Odborný personál má v súlade s príznakmi začať medicínsky nevyhnutné opatrenia.

Poruchy dýchacej sústavy

Opatrnosť je potrebná, ak sa tento liek podáva pacientom s bronchiálnou astmou, chronickou nádchou alebo alergickými chorobami v súčasnosti alebo v anamnéze, keďže bolo hlásené, že NSAID u týchto pacientov spôsobili bronchospazmus, urtikáriu alebo angioedém.

Hematologické účinky

Ibuprofén môže dočasne inhibovať funkciu krvných doštičiek (agregáciu trombocytov), predĺžiť dobu krvácania a zvýšiť riziko krvácania.

Ibuprofén sa má používať iba so zvýšenou opatrnosťou u pacientov dostávajúcich ASA na inhibíciu agregácie trombocytov (pozri časti 4.5 a 5.1).

Pacienti s poruchami zrážavosti krvi alebo podstupujúci chirurgický zákrok majú byť preto monitorovaní. Osobitný lekársky dohľad je potrebný u pacientov bezprostredne po podstúpení chirurgického zákroku.

Pri dlhodobom podávaní ibuprofenu sa vyžaduje pravidelná kontrola hodnôt vyšetrení funkcie pečene, obličiek a krvného obrazu.

Ibuprofén sa má používať len po prísnom zhodnotení pomeru prínosu a rizika u pacientov s vrodennou poruchou metabolizmu porfyrínu (napr. akútna intermitentná porfýria).

Ak sa súbežne s používaním NSAID konzumuje alkohol, môže sa zvýšiť výskyt nežiaducich účinkov súvisiacich s liečivom, najmä tých, ktoré sa týkajú gastrointestinálneho traktu alebo centrálného nervového systému.

Opatrnosť je potrebná u pacientov s určitými stavmi, ktoré sa môžu zhoršiť:

- u pacientov alergicky reagujúcich na iné látky, keďže u nich pri používaní tohto lieku existuje zvýšené riziko výskytu reakcií z precitlivenosti.
- u pacientov so sennou nádchou, nosovými polypmi alebo chronickou obštrukčnou chorobou pľúc, keďže je u nich zvýšené riziko výskytu alergických reakcií. Tieto sa môžu prejavovať ako astmatické záchvaty (tzv. analgetická astma), Quinckeho edém alebo urtikária.

Aseptická meningitída

Niekoľko prípadov aseptickej meningitídy bolo hlásených pri použití ibuprofenu u pacientov so systémovým lupus erythematosus (SLE). Aj napriek tomu, že pravdepodobnosť jej výskytu je vyššia u pacientov so SLE a súvisiacimi ochoreniami spojivového tkaniva, bola tiež hlásená aj u niektorých pacientov, ktorí nemali základné chronické ochorenie. Preto sa to má zohľadniť pri podávaní tejto liečby (pozri časť 4.8).

Maskovanie symptómov existujúcich infekcií

Ibuprofen Kabi 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 Ibuprofen Kabi 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.

Oftalmologické účinky

Pri užívaní perorálneho ibuprofenu bolo hlásené rozmazané alebo zhoršené videnie, skotómy a zmeny farebného videnia. Ak sa pacient sťažuje na tieto prejavy, prestaňte podávať ibuprofén a pacienta pošlite na oftalmologické vyšetrenie centrálného zrkového poľa a farebného videnia.

Iné

Dlhodobé používanie liekov proti bolesti môže spôsobiť bolesť hlavy, ktorá sa nesmie liečiť vyššími dávkami lieku.

Výnimočne môže varicella spôsobiť komplikácie vyvolané závažnými infekciami kože a mäkkých tkanív. V súčasnosti nie je možné vylúčiť, že NSAID prispievajú k zhoršeniu týchto infekcií.

V prípade varicelly je preto vhodné vyhnúť sa používaniu Ibuprofenu Kabi.

NSAID môžu maskovať príznaky súbežných infekcií.

Interferencia s laboratórnymi vyšetreniami:

- doba krvácania (po ukončení liečby sa môže predĺžiť o jeden deň),
- koncentrácia glukózy v krvi (môže byť znížená),
- klírens kreatinínu (môže byť znížený),
- hematokrit alebo hemoglobín (môžu byť znížené),
- koncentrácie močoviny v krvi a sérového kreatinínu a draslíka (môžu byť zvýšené),
- pri vyšetreniach funkcie pečene: zvýšené hodnoty transamináz.

Upozornenia týkajúce sa pomocných látok

Tento liek obsahuje 371 mg sodíka v jednej fľaške, čo zodpovedá 18,6 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Iné NSAID vrátane inhibítorov COX-2 a salicylátov

V dôsledku synergického účinku môže súbežné podávanie dvoch alebo viacerých NSAID zvýšiť riziko gastrointestinálnych vredov a krvácania. Preto je nutné vyhnúť sa súbežnému podávaniu ibuprofenu s inými NSAID (pozri časť 4.4).

Súbežné podanie ibuprofenu a kyseliny acetylsalicylovej sa vo všeobecnosti neodporúča z dôvodu možnosti zvýšeného výskytu nežiaducich účinkov. Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže pri súbežnom dávkovaní kompetitívne inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu trombocytov. Hoci existujú nejasnosti s ohľadom na extrapoláciu týchto údajov do klinickej praxe, nedá sa vylúčiť možnosť, že pravidelné, dlhodobé používanie ibuprofenu môže znížiť kardioprotektívny účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej. V prípade príležitostného používania ibuprofenu sa nepredpokladá klinicky relevantný účinok (pozri časť 5.1).

Lítium

Súbežné podanie Ibuprofenu Kabi s liekmi obsahujúcimi lítium môže zvýšiť hladinu týchto liekov v sére. Pri správnom použití Ibuprofenu Kabi (nie viac ako 3 dni) sa spravidla nevyžaduje kontrola hladiny lítia v sére.

Digoxín

Súčasné používanie Ibuprofenu Kabi s digoxínom môže zvýšiť jeho hladinu v sére. Pri správnom použití Ibuprofenu Kabi (nie viac ako 3 dni) sa spravidla nevyžaduje kontrola hladiny digoxínu v sére.

Fenytoín

Súčasné používanie Ibuprofenu Kabi s fenytoínom môže zvýšiť jeho hladinu v sére. Pri správnom použití Ibuprofenu Kabi (nie viac ako 3 dni) sa spravidla nevyžaduje kontrola hladiny fenytoínu v sére.

Antihypertenzíva (diuretiká, inhibítory ACE, blokátory betareceptorov a antagonisty angiotenzínu-II)
Diuretiká a inhibítory ACE môžu zvýšiť nefrotoxicitu NSAID. NSAID môžu znížiť účinok diuretík a iných antihypertenzív, vrátane inhibítorov ACE a betablokátorov. U pacientov so zníženou funkciou obličiek (napr. dehydratovaný pacienti alebo starší pacienti so zníženou funkciou obličiek) môže súbežné použitie inhibítorov ACE a antagonistov angiotenzínu-II s liekmi inhibujúcimi cyklooxygenázu viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek a ďalej k akútnejmu zlyhaniu obličiek. Takýto stav je zvyčajne reverzibilný. Takéto kombinácie sa preto majú používať s opatrnosťou, najmä u starších pacientov. Pacienti musia byť poučení, aby pili dostatočné množstvo tekutín a má sa zvážiť možnosť pravidelného monitorovania hodnôt vyšetrení funkcie obličiek ihneď po začatí súbežnej liečby. Súbežné podávanie ibuprofenu s inhibítormi ACE môže viesť k hyperkaliémii.

Diuretiká šetriace draslík

Súbežné použitie môže spôsobiť hyperkaliémiu (odporúča sa kontrolovať hladinu draslíka v sére).

Kaptopril

Experimentálne štúdie ukazujú, že ibuprofén pôsobí proti účinku kaptoprilu, ktorým je zvýšené vylučovanie sodíka.

Kortikosteroidy

Zvýšené riziko gastrointestinálnych vredov alebo krvácania (pozri časť 4.4).

Látky pôsobiace proti agregácii trombocytov (napr. klopidogrel a tiklopidín) a selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu

Zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4). NSAID sa nemajú kombinovať s tiklopidínom vzhľadom na riziko aditívneho účinku pri inhibícii funkcie trombocytov.

Metotrexát

NSAID inhibujú tubulárnu sekréciu metotrexátu a môžu nastať určité metabolické interakcie, ktorých dôsledkom môže byť znížený klírens metotrexátu. Podávanie ibuprofenu 24 hodín pred alebo po podaní metotrexátu môže viesť k zvýšenej koncentrácii metotrexátu a zvýšeniu jeho toxického účinku. Z tohto dôvodu je nutné sa vyhnúť súbežnému použitiu NSAID a vysokých dávok metotrexátu. Možné riziko interakcií je potrebné vziať do úvahy aj pri liečbe nízkymi dávkami metotrexátu, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Pri kombinovanej liečbe majú byť monitorované funkcie obličiek.

Cyklosporín

Riziko poškodenia obličiek cyklosporínom je zvýšené pri súbežnom podávaní niektorých NSAID. Tento účinok nie je možné vylúčiť ani pre kombináciu cyklosporín a ibuprofén.

Antikoagulanciá

NSAID môžu zvýšiť účinok antikoagulancií ako napríklad warfarínu (pozri časť 4.4). V prípade súbežnej liečby sa odporúča monitorovanie stavu koagulácie.

Deriváty sulfonylmočoviny

NSAID môžu zvýšiť hypoglykemický účinok derivátov sulfonylmočoviny. V prípade súbežnej liečby sa odporúča monitorovanie hladiny glukózy v krvi.

Takrolimus

Zvýšené riziko nefrotoxicity.

Zidovudín

Sú dôkazy o zvýšenom riziku hemartrózy a hematómov u HIV pozitívnych pacientov s hemofiliou, ktorí dostali súbežnú liečbu zidovudínom a ibuprofénom. Počas súbežného použitia zidovudínu a NSAID môže byť zvýšené riziko hematotoxicity. Odporúča sa urobiť krvný obraz 1 až 2 týždne po začatí súbežného používania.

Probenecid a sulfinpyrazón

Lieky obsahujúce probenecid alebo sulfinpyrazón, môžu spomaliť vylučovanie ibuprofenu.

Chinolónové antibiotiká

Údaje z výskumov na zvieratách naznačujú, že NSAID môžu zvýšiť riziko kŕčov súvisiacich s chinolónovými antibiotikami. Pacienti užívajúci NSAID a chinolóny môžu mať zvýšené riziko vzniku kŕčov.

Inhibitory 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 %. Má sa zvážiť zníženie dávky ibuprofenu, ak sú súčasne podávané silné inhibitory CYP2C9, najmä ak je podaná vysoká dávka ibuprofenu s vorikonazolom alebo flukonazolom.

Mifepristón

Ak sa NSAID používajú počas 8 až 12 dní po podaní mifepristónu, môžu znížiť jeho účinok.

Alkohol

Použitie ibuprofenu u osôb chronicky konzumujúcich alkohol (14 až 20 nápojov/týždeň alebo viac) sa treba vyhnúť kvôli zvýšenému riziku závažných GI nežiaducich účinkov, vrátane krvácania.

Aminoglykozidy

NSAID môžu znižovať vylučovanie aminoglykozidov a zvyšovať ich toxicitu.

Rastlinné extrakty

Ginkgo biloba môže potenciovat' riziko krvácania spojené s NSAID.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže mať nepriaznivý vplyv na priebeh tehotenstva a/alebo embryonálny/fetálny vývin. Údaje z epidemiologických štúdií naznačujú zvýšené riziko potratu a srdcových malformácií a gastroschízy po použití inhibítorov syntézy prostaglandínov v prvých mesiacoch tehotenstva. Absolútne riziko kardiovaskulárnych malformácií sa zvýšilo z menej ako 1 %, až na približne 1,5 %. Predpokladá sa, že riziko sa zvyšuje s dávkou a dĺžkou liečby.

U zvierat sa preukázalo, že podávanie inhibítorov syntézy prostaglandínov vedie k zvýšenej preimplantačnej a postimplantačnej strate a embryonálnej/fetálnej letalite. Navyše, zvýšený výskyt rôznych malformácií, vrátane kardiovaskulárnych, bol hlásený u zvierat, ktorým bol podávaný inhibitor syntézy prostaglandínov počas organogenézy (časť 5.3).

Od 20. týždňa tehotenstva môže používanie 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 používa 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 inhibitory syntézy prostaglandínov spôsobiť u plodu:

- kardiopulmonálnu toxicitu (predčasné zúženie/uzavretie *ductus arteriosus* a pľúcnu hypertenziu);
- renálnu dysfunkciu obličiek, ktorá môže pokračovať do zlyhania obličiek s oligohydramniózou (pozri vyššie).

u matky a novorodenca na konci tehotenstva:

- možné predĺženie času krvácania, antiagregačný účinok, ktorý môže vzniknúť 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 časť 4.3).

Dojčenie

Ibuprofén a jeho metabolity prechádzajú do materského mlieka iba vo veľmi nízkych koncentráciách. Keďže škodlivý účinok na dojčatá doteraz nie je známy, prerušenie dojčenia počas krátkodobej liečby ibuprofénom pri odporúčanom dávkovaní zvyčajne nie je nevyhnutné.

Fertilita

Existujú určité dôkazy o tom, že liečivá, ktoré inhibujú syntézu cyklooxygenázy/prostaglandínov môžu spôsobiť poškodenie ženskej plodnosti účinkom na ovuláciu. Po ukončení liečby je tento účinok reverzibilný.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ibuprofen Kabi pri jednorazovom alebo krátkodobom použití nemá žiadny alebo má iba zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Výskyt významných nežiaducich účinkov ako sú únava a závrat môžu zhoršiť reakcie a znížiť schopnosť viesť motorové vozidlo a/alebo obsluhovať stroje. Týka sa to najmä kombinácie s alkoholom.

4.8 Nežiaduce účinky

Nasledujúce frekvencie sú použité ako základ pri hodnotení nežiaducich účinkov:

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: $< 1/10\,000$

Neznáme: frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov.

Najčastejšie pozorované nežiaduce udalosti sú gastrointestinálneho charakteru. Peptické vredy, perforácia alebo GI krvácanie, niekedy fatálne, sa môžu vyskytnúť najmä u starších osôb (pozri časť 4.4). Po podaní boli hlásené nevoľnosť, vracanie, hnačka, flatulencia, zápcha, dyspepsia, bolesť brucha, meléna, hemateméza, ulcerózna stomatitída, exacerbácia kolitídy a Crohnovej choroby (pozri časť 4.4). Menej často sa pozorovala gastritída. Najmä riziko výskytu gastrointestinálneho krvácania je závislé od rozpätia dávky a doby používania.

Veľmi zriedkavo boli hlásené závažné reakcie z precitlivenosti (vrátane reakcie v mieste podania infúzie a anafylaktického šoku) a závažné kožné nežiaduce reakcie ako sú bulózne reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy (Lyellov syndróm), multiformného erytému a alopecie.

Bola opísaná exacerbácia infekcií súvisiacich so zápalmi (napr. rozvoj nekrotizujúcej fasciitídy), ktorá sa časovo zhodovala s použitím NSAID. Toto pravdepodobne súvisí s mechanizmom účinku NSAID. Počas infekcie varicelly (ovčích kiahní) sa môže vyskytnúť fotosenzitivita, alergická vaskulitída a vo výnimočných prípadoch aj komplikácie spojené so závažnou infekciou kože a mäkkých tkanív (pozri časť 4.4).

V spojitosti s liečbou NSAID boli hlásené edémy, hypertenzia a zlyhávanie srdca.

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

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Veľmi zriedkavé	Bola opísaná exacerbácia infekcií súvisiacich so zápalmi (napr. rozvoj nekrotizujúcej fasciitídy), ktorá sa časovo zhodovala s použitím NSAID. Toto pravdepodobne súvisí s mechanizmom účinku NSAID.
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi zriedkavé	Poruchy tvorby krvi (anémia, agranulocytóza, leukopénia, trombocytopénia a pancytopenia). Prvé príznaky sú: horúčka, bolesť hrdla, povrchové rany v ústach, príznaky podobné chrípke, ťažká únava, krvácanie z nosa a kože.
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Reakcie z precitlivenosti s kožnými vyrážkami a svrbením, ako aj astmatické záchvaty (s možným poklesom krvného tlaku).
	Veľmi zriedkavé	Systémový lupus erythematosus, závažné reakcie z precitlivenosti, edém tváre, opuch jazyka, opuch vnútorného hrtanu so zúžením dýchacích ciest, ťažkosti pri dýchaní, palpitácie, hypotenzia a život ohrozujúci šok.
Psychické poruchy	Menej časté	Úzkosť, nepokoj
	Zriedkavé	Psychotické reakcie, nervozita, podráždenosť, zmätenosť alebo dezorientácia a depresia
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Únava alebo nespavosť, bolesť hlavy, závrat
	Menej časté	Insomnia, agitácia, podráždenosť alebo únava
	Veľmi zriedkavé	Aseptická meningitída (stuhnutý krk, bolesť hlavy, nauzea, vracanie, horúčka alebo zmätenosť) Zdá sa, že predisponovaní sú pacienti s autoimunitným ochorením (SLE, zmiešané ochorenie spojivového tkaniva).
Poruchy oka	Menej časté	Poruchy videnia
	Zriedkavé	Reverzibilná toxická amblyopia
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Vertigo
	Menej časté	Tinnitus
	Zriedkavé	Poruchy sluchu
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi zriedkavé	Palpitácie, zlyhanie srdca, infarkt myokardu
	Neznáme	Kounisov syndróm
Poruchy ciev	Veľmi zriedkavé	Arteriálna hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi zriedkavé	Astma, bronchospazmus, dyspnoe a sipot
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Pyróza, bolesti brucha, nauzea, vracanie, flatulencia, hnačka, zápcha a mierne gastrointestinálne krvné straty, ktoré môžu byť vo výnimočných prípadoch príčinou anémie
	Časté	Gastrointestinálne vredy s potenciálnym krvácaním a perforáciou. Ulcerózna stomatitída, exacerbácia kolitídy alebo Crohnovej choroby
	Menej časté	Gastritída
	Zriedkavé	Stenóza ezofágu, exacerbácia divertikulárnej choroby, nešpecifická hemoragická kolitída. Ak sa vyskytne gastrointestinálne krvácanie, môže spôsobiť anémiu a hematemézu.
	Veľmi zriedkavé	Ezofagitída, pankreatitída, vznik črevných, membráne podobných striktúr

Poruchy pečene a žlčových ciest	Zriedkavé	Žltáčka, porucha funkcie pečene, poškodenie pečene, zvlášť pri dlhodobej liečbe, akútna hepatitída
	Neznáme	Insuficiencia pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Rôzne kožné vyrážky
	Menej časté	Urtikária, pruritus, purpura (vrátane alergickej purpury), kožná vyrážka
	Veľmi zriedkavé	Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs) (vrátane multiformného erytému, exfoliatívnej dermatitídy, Stevensov-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy), alopecia. Fotosenzitívne reakcie a alergická vaskulitída. Vo výnimočných prípadoch závažné infekcie kože a mäkkých tkanív v dôsledku komplikácií infekcie varicelly (pozri tiež „Infekcie a nákazy“).
	Neznáme	Lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (syndróm DRESS), akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Zriedkavé	Stuhnúty krk
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	Znížené vylučovanie moču a tvorba opuchov, najmä u pacientov s arteriálnou hypertenziou a insuficienciou obličiek, nefrotický syndróm, intersticiálna nefritída, ktoré môžu byť sprevádzané akútnou insuficienciou obličiek.
	Zriedkavé	Poškodenie tkaniva obličiek (papilárna nekróza), najmä pri dlhodobej liečbe, zvýšená koncentrácia kyseliny močovej v krvi
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Bolesť a pálenie v mieste podania
	Neznáme	Reakcie v mieste vpichu, ako je opuch, hematóm alebo krvácanie.

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

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

Príznaky

Ako príznaky predávkovania sa môžu objaviť poruchy centrálného nervového systému, ktoré zahŕňajú bolesť hlavy, tinnitus, zmätenosť, nystagmus, závrat, točenie hlavy, kŕče v bezvedomí (najmä u detí), ako aj bolesť brucha, nauzea a vracanie. Okrem toho je možný výskyt aj gastrointestinálneho krvácania a poruchy funkcie pečene a obličiek. Môže sa vyskytnúť hypotenzia, hyperkaliémia, hypotermia, respiračná depresia a cyanóza.

Pri závažnej otrave sa môže vyskytnúť metabolická acidóza.

Liečba

Liečba je symptomatická a neexistuje žiadne špecifické antidotum.

Terapeutické možnosti liečby intoxikácie sú nastavené podľa rozsahu, úrovne a klinických príznakov v súlade so zvyčajnou praxou intenzívnej starostlivosti.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

ATC kód: M01AE01

Mechanizmus účinku

Ibuprofén je nesteroidové protizápalové liečivo, ktoré sa v konvenčných experimentálnych modeloch zápalu u zvierat ukázalo byť účinné, pravdepodobne cez inhibíciu syntézy prostaglandínov. U ľudí má ibuprofén antipyretický účinok, znižuje bolesť a opuchy spojené so zápalom. Navyše, ibuprofén reverzibilne inhibuje agregáciu trombocytov indukovanú ADP a kolagénom.

Farmakodynamické účinky

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže pri súbežnom dávkovaní kompetitívne inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu trombocytov. Niektoré farmakodynamické štúdie ukázali, že po podaní jednorazovej dávky ibuprofenu 400 mg v priebehu 8 hodín pred alebo v priebehu 30 minút po podaní kyseliny acetylsalicylovej s okamžitým uvoľňovaním (81 mg) došlo k zníženiu účinku kyseliny acetylsalicylovej na tvorbu tromboxánu alebo agregáciu trombocytov. Hoci existujú nejasnosti s ohľadom na extrapoláciu týchto údajov do klinickej praxe, nemožno vylúčiť, že pravidelné, dlhodobé používanie ibuprofenu môže znížiť kardioprotektívny účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej. Pri príležitostnom používaní ibuprofenu sa nepredpokladá žiadny klinicky významný účinok (pozri časť 4.5).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Ibuprofen Kabi sa podáva intravenózne, a preto nie je žiadny proces vstrebávania a biologická dostupnosť ibuprofenu je absolútna.

Po intravenóznom podaní ibuprofenu u ľudí sa maximálna koncentrácia (C_{max}) S-enantioméru (aktívny) a R-enantioméru dosiahne približne za 40 minút pri prietoku infúzie podávanej po dobu 30 minút.

Distribúcia

Predpokladaný distribučný objem je 0,11 až 0,21 l/kg.

Ibuprofén sa vo veľkej miere viaže na bielkoviny plazmy, najmä na albumín.

Biotransformácia

Ibuprofén sa metabolizuje v pečeni na dva neaktívne metabolity a tieto sa spolu s nemetabolizovaným ibuprofénom vylučujú obličkami nezmenené alebo ako konjugáty.

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

Po metabolizácii v pečeni (hydroxylácii, karboxylácii) sú farmakologicky neaktívne metabolity úplne odstránené najmä obličkami (90 %) ale aj žľou.

Eliminácia

Vylučovanie obličkami je rýchle a úplné. Eliminačný polčas je približne 2 hodiny.

Linearita/nelinearita

Po jednorazovom podaní (v rozsahu 200 až 800 mg) preukazuje ibuprofén linearitu v ploche pod krivkou (AUC) plazmatickej koncentrácie a času.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Existuje vzájomný vzťah medzi plazmatickými hladinami ibuprofenu, jeho farmakodynamickými vlastnosťami a celkovým bezpečnostným profilom. Farmakokinetika ibuprofenu je po intravenóznom

a perorálnom podaní stereoselektívna. Mechanizmus účinku a farmakológia intravenózneho ibuprofenu sa nelíšia od mechanizmu perorálneho ibuprofenu.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek bol v porovnaní s kontrolnou skupinou zdravých osôb zistený vyšší neviazaný (S)-ibuprofén, vyššie hodnoty AUC (S)-ibuprofenu a zvýšené AUC enantiomérov (S/R).

U pacientov na dialýze s terminálnym štádiom ochorenia obličiek bola priemerná voľná frakcia ibuprofenu 3 % v porovnaní s 1 % u zdravých dobrovoľníkov. Závažná porucha funkcie obličiek môže viesť k nahromadeniu metabolitov ibuprofenu. Význam tohto účinku nie je známy. Metabolity je možné odstrániť hemodialýzou (pozri časti 4.3 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s cirhózou s miernou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 6-10), liečených racemickým ibuprofenom, sa pozorovalo v priemere 2-násobné predĺženie polčasu a pomer AUC enantiomérov (S/R) bol výrazne nižší v porovnaní s kontrolnou skupinou zdravých osôb, čo naznačuje zhoršenie metabolickej inverzie (R)-ibuprofenu na aktívny (S)-enantiomér (pozri časti 4.3 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Subchronická a chronická toxicita ibuprofenu v skúšaní na zvieratách sa prejavila hlavne vo forme lézií a vredov v gastrointestinálnom trakte. *In vitro* a *in vivo* štúdie neposkytli žiadne klinicky relevantné dôkazy o mutagénnom potenciáli ibuprofenu. V štúdiách na potkanoch a myšiach sa nezistili žiadne karcinogénne účinky ibuprofenu.

Ibuprofén spôsoboval inhibíciu ovulácie u králikov a poškodenie implantácie u rôznych druhov zvierat (králikov, potkanov a myši). Experimentálne štúdie na potkanoch a králikoch ukázali, že ibuprofén prechádza cez placentu. Po podaní dávok toxických pre vnútromaternicový vývoj nastal zvýšený výskyt malformácií (defekty predsieňovej prepážky) u potomstva potkanov.

Ibuprofén predstavuje riziko na vodné prostredie (pozri časť 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydrogenfosforečnan sodný, dodekahydrát
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
chlorid sodný
dihydrogenfosforečnan sodný, dihydrát
hydroxid sodný (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď po otvorení.

Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Neuchovávajte v mrazničke. Fľašku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Infúzny roztok je dostupný v 100 ml fľaškách z LDPE v baleniach po 10, 20 a 40 fľašiek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Ibuprofen Kabi je určený na použitie ako jednorazová dávka; všetok nespotrebovaný roztok sa má zlikvidovať. Pred podaním sa má roztok vizuálne skontrolovať, či je číry a bezfarebný. Nesmie sa použiť, ak sú v roztoku viditeľné pevné častice.

Tento liek predstavuje riziko na 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

Fresenius Kabi s.r.o.
Na strži 1702/65, Nusle
140 00 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Reg. č.: 07/0252/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. novembra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2024