

Souhrn údajů o přípravku

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Brufen 20 mg/ml sirup

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml sirupu obsahuje 20 mg ibuprofenu.

Pomocné látky se známým účinkem: jeden ml sirupu obsahuje 660 mg sacharosy, 100 mg sorbitolu 70%

(E420), oranžovou žlut' (E110), methylparaben (E218), propylparaben (E216) a 2,5 mg natrium benzoátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Sirup

Popis přípravku: sirupovitá suspenze oranžové barvy a pomerančové vůně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Brufen ve formě sirupu je indikován u dětí k léčbě horečnatých stavů vyvolaných virovými a bakteriálními infekcemi (chřipky, zánětů průdušek, mandlí, hltanu, vedlejších nosních dutin nebo zánětu středouší). Je rovněž indikován ke krátkodobé symptomatické léčbě bolestí svalů a kloubů, které provázejí chřipková onemocnění, k symptomatické léčbě poranění měkkých tkání, například podvrtnutí kloubů a natažení svalů a k léčbě dalších bolestivých stavů (např. bolestivá menstruace, bolesti zubů, zad, pooperační bolesti, bolesti hlavy včetně migrény).

Brufen se užívá dále k symptomatické léčbě juvenilní idiopatické artritidy, revmatoidní artritidy včetně Stillovy nemoci, ankylozující spondylitidy a jiných séronegativních spondylartritid a osteoartrózy.

Vzhledem k lékové formě je určen především k léčbě dětí a kojenců od 3 měsíců věku.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pouze pro krátkodobé perorální užití.

Výskyt nežádoucích účinků lze minimalizovat podáváním nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nutnou k potlačení příznaků onemocnění (viz bod 4.4).

Více než 400 mg ibuprofenu jednorázově nemá lepší analgetický účinek.

Dávkování ibuprofenu závisí na věku a tělesné hmotnosti pacienta.

Pediatrická populace do 12 let

Obvyklá denní dávka ibuprofenu je 20-30 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučené dávkování podle hmotnosti dítěte u akutních bolestivých stavů a horečky:

Hmotnost dítěte (kg)	Dávkování (množství suspenze v ml)
děti od 6 kg do 9 kg	2,5 ml po 8 hodinách
děti od 10 kg do 15 kg	5 ml po 8 hodinách
děti od 16 kg do 24 kg	7,5 ml po 8 hodinách
děti od 25 kg do 30 kg	10 ml po 8 hodinách*

*U dětí do 12 let nebo s hmotností menší než 30 kg by se neměla překročit celková denní dávka 500 mg ibuprofenu (25 ml suspenze).

Nesmí se podat dětem mladším 3 měsíců nebo dětem s tělesnou hmotností menší než 5 kg.

U kojenců ve věku 3-5 měsíců je třeba vyhledat lékaře okamžitě při zhoršení symptomů onemocnění nebo do 24 hodin, pokud symptomy přetrvávají.

Pokud je u dětí od 6 měsíců a u dospívajících (věkové rozmezí: ≥ 12 až < 18 let) nutné podávat tento léčivý přípravek déle než 3 dny nebo pokud se zhorší symptomy onemocnění, je třeba vyhledat lékaře.

U juvenilní idiopatické artritidy se užívá dávka vyšší, celkově do 40 mg/kg tělesné hmotnosti denně, rozdělená do 3-4 jednotlivých dávek.

Dospělí a dospívající od 12 let

Dospělým osobám a dospívajícím od 12 let věku jsou určeny tablety. Nemocní mající potíže s polykáním mohou užívat Brufen ve formě sirupu.

Doporučená denní dávka u akutních bolestivých stavů a horečky je 200-400 mg ibuprofenu jednorázově nebo 3-4x denně s intervalem mezi jednotlivými dávkami 4-6 hodin. Maximální denní dávka je 1200 mg ibuprofenu.

Pokud je u dospívajících nutné podávat tento léčivý přípravek déle než 3 dny nebo pokud se zhorší symptomy onemocnění, je třeba vyhledat lékaře.

U revmatických chorob se doporučená denní dávka ibuprofenu pohybuje v rozsahu 1200-2400 mg v rozdělených 3-4 dávkách. Celková denní dávka 2400 mg by neměla být překročena.

Starší populace

Nesteroidní antirevmatika (NSAID) je třeba u starších pacientů používat s obzvláštní opatrností, protože u těchto pacientů existuje vyšší pravděpodobnost vzniku nežádoucích účinků (viz body 4.4 a 4.8). Pokud je léčba považována za nezbytnou, má být podávána nejnižší dávka po nejkratší dobu nutnou ke zlepšení symptomů onemocnění. Během léčby NSAID musí být pacient pravidelně monitorován kvůli možnosti gastrointestinálního krvácení. U pacientů s omezenou funkcí ledvin nebo jater se musí dávkování stanovit individuálně.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou až střední poruchou funkce ledvin není zapotřebí úprava dávkování (pacienti s těžkou renální insuficiencí viz bod. 4.3).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až střední poruchou funkce jater není zapotřebí úprava dávkování (pacienti s těžkou poruchou funkce jater viz bod. 4.3).

Způsob podání

K odměření dávky slouží přiložená odměrná lžička nebo stříkačka. Při užití přípravku Brufen ve formě sirupu se mohou vyskytnout přechodné pocity pálení v ústech nebo krku, proto je třeba jej před použitím dobře protřepat.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Anamnesticky gastrointestinální krvácení nebo perforace ve vztahu k předchozí léčbě nesteroidními antirevmatiky
- Aktivní nebo anamnesticky rekurentní peptický vřed nebo hemoragie (dvě nebo více epizod prokázané ulcerace nebo krvácení) v trávicím traktu
- Stav s zvýšenou tendencí ke krvácení nebo aktivní krvácení
- Pacienti s již prokázanými hypersenzitivními reakcemi (např. astma, rýma, angioedém nebo kopřivka) jako odpověď na léčbu kyselinou acetylsalicylovou nebo jinými nesteroidními antirevmatiky
- Pacienti trpící závažným srdečním selháním
- Pacienti trpící závažným selháním jater
- Pacienti trpící závažným selháním ledvin (glomerulární filtrace nižší než 30 ml/min)
- Výrazná dehydratace (způsobená zvracením, průjmem nebo nedostatečným příjmem tekutin)
- 3. trimestr gravidity

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecná upozornění

Nežádoucí účinky lze minimalizovat podáváním nejmenší účinné dávky po co nejkratší dobu nutnou k léčbě příznaků (viz bod 4.2 a Gastrointestinální a kardiovaskulární poruchy uvedené níže).

Maskování symptomů základního infekčního onemocnění

Stejně jako u jiných nesteroidních antirevmatik i podávání ibuprofenu může maskovat projevy infekčního onemocnění. Podávání Brufenu proto může vést k opožděnému zahájení vhodné léčby infekčního onemocnění a tím ke zhoršení průběhu infekce. Tato skutečnost byla pozorována u bakteriální komunitní pneumonie a bakteriálních komplikací varicelly. Když se Brufen podává ke zmírnění horečky nebo bolesti související s infekčním onemocněním, doporučuje se sledovat průběh infekce. V prostředí mimo nemocnici se má pacient poradit s lékařem, jestliže symptomy onemocnění přetrvávají nebo se zhoršují.

Při delším užívání jakýchkoli léků proti bolesti se může objevit bolest hlavy, která nemůže být léčena podáváním vyšších dávek léčivého přípravku.

Konzumace alkoholu je třeba se vyvarovat, jelikož může zesílit nežádoucí účinky nesteroidních antirevmatik, především těch, které postihují trávicí ústrojí a centrální nervový systém.

Ibuprofen by neměl být podáván společně s jinými nesteroidními antirevmatiky včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy, kvůli jejich možnému aditivnímu účinku (viz bod 4.5).

Ibuprofen může dočasně inhibovat funkci krevních destiček (agregaci trombocytů).

Zvýšená opatrnost je nutná u pacientů s poruchou funkce ledvin, jater nebo srdce, protože užívání léků ze skupiny nesteroidních antirevmatik může vést ke zhoršení těchto funkcí.

Starší pacienti

U starších pacientů je zvýšený výskyt nežádoucích účinků, zejména gastrointestinálního krvácení a perforací, které mohou být fatální (viz bod 4.8).

Kardiovaskulární účinky

Před začátkem léčby u pacientů s anamnézou hypertenze a/nebo srdečního selhání je zapotřebí opatrnost (konzultace s lékařem nebo lékárníkem), protože v souvislosti s léčbou nesteroidními antirevmatiky byla hlášena retence tekutin a edémy.

Klinické studie a epidemiologické údaje poukazují na to, že užívání ibuprofenu, obzvláště ve vysokých dávkách (2400 mg denně), může být při dlouhodobé léčbě spojeno s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (jako například infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody). Epidemiologické studie nepoukazují na zvýšené riziko infarktu myokardu při podávání nízkých dávek ibuprofenu (tj. do 1200 mg denně).

Podávání ibuprofenu je třeba pečlivě zvážit u pacientů s nekontrolovanou hypertenzí, městnavým srdečním selháním, rozvinutou ischemickou chorobou srdeční, onemocněním periferních cév a/nebo cerebrovaskulárním onemocněním. Podobně je před zahájením dlouhodobé léčby ibuprofenem potřeba zvážit stav u pacientů s rizikovými faktory vzniku kardiovaskulárních příhod (např. hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus a kouření).

U pacientů léčených přípravkem Brufen byly hlášeny případy Kounisova syndromu. Kounisův syndrom byl definován jako kardiovaskulární symptomy sekundární k alergické nebo hypersenzitivní reakci spojené se zúžením koronárních tepen a potenciálně vedoucí k infarktu myokardu.

Gastrointestinální krvácení, ulcerace a perforace:

Gastrointestinální krvácení, ulcerace nebo perforace, které mohou být fatální, byly hlášeny u všech nesteroidních antirevmatik kdykoli během léčby, s varujícími příznaky ale i bez nich, i bez předchozí anamnézy závažných gastrointestinálních příhod.

Riziko gastrointestinálního krvácení, ulcerací nebo perforací stoupá se zvyšující se dávkou přípravku, u pacientů s anamnézou peptického vředu, zejména pokud byl komplikován krvácením nebo perforací (viz bod 4.3), a u starších osob. Tito pacienti by měli zahajovat léčbu nejnižší možnou dávkou.

U pacientů se zvýšeným rizikem nežádoucích účinků, mezi něž patří i pacienti dlouhodobě léčení acetylsalicylovou kyselinou v antiagregačních dávkách nebo jinými léky zvyšujícími gastrointestinální riziko (viz dále a bod 4.5), je vhodné zvážit současné podávání protektivních látek (např. misoprostol nebo inhibitory protonové pumpy).

Pacienti s anamnézou gastrointestinální toxicity, obzvláště ve starším věku, musí být poučeni, aby včas hlásili všechny neobvyklé gastrointestinální příznaky (zejména gastrointestinální krvácení), především na počátku léčby.

Obzvláštní opatrnost je doporučována u pacientů užívajících konkomitantní léčbu, která by mohla zvyšovat riziko ulcerací nebo krvácení (např. perorálně podané kortikosteroidy, antikoagulancia jako warfarin, SSRI nebo antiagregancia jako kyselina acetylsalicylová, viz bod 4.5).

Pokud se během léčby ibuprofenem objeví gastrointestinální vředy nebo krvácení, musí být léčba ukončena.

Nesteroidní antirevmatika musí být podávána s opatrností pacientům s anamnézou gastrointestinálního onemocnění (například ulcerózní kolitidou nebo Crohnovou chorobou), jelikož existuje riziko zhoršení těchto onemocnění (viz bod 4.8).

Respirační poruchy:

Zvýšená opatrnost je třeba u pacientů trpících bronchiálním astmatem nebo s výskytem astmatu v anamnéze, protože u nich může ibuprofen vyvolat bronchospasmus.

Renální účinky

Zvláště u dehydratovaných dětí, dospívajících a u starší populace existuje riziko poruchy funkce ledvin.

Obecně lze konstatovat, že časté užívání léků proti bolesti, zvláště pokud jde o kombinování několika různých léčivých látek proti bolesti, může vést k trvalému poškození ledvin s rizikem jejich selhání

(analgetická nefropatie). Riziko takového poškození se zvyšuje při fyzické námaze, která je doprovázena ztrátou soli a dehydratací. Proto je potřeba se během léčby fyzické námaze vyhýbat.

Opatrnost je vyžadována u pacientů s hypertenzí a/ nebo srdečním selháním, protože může dojít ke zhoršení funkce ledvin (viz bod 4.3. a 4.8).

Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR)

V souvislosti s použitím ibuprofenu byly hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR), zahrnující exfoliativní dermatitidu, erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxickou epidermální nekrolýzu, polékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom) a akutní generalizovanou exantematózní pustulózu (AGEP), které mohou být život ohrožující nebo fatální (viz bod 4.8). Většina těchto reakcí se vyskytla během prvního měsíce léčby.

Pokud se objeví symptomy naznačující tyto reakce, je třeba ibuprofen okamžitě vysadit a zvážit alternativní léčbu (podle potřeby).

Ve výjimečných případech mohou být příčinou závažných infekčních komplikací pokožky a měkkých tkání plané neštovice. V současné době nelze možný negativní účinek nesteroidních protizánětlivých látek (NSAID) při zhoršení těchto infekcí vyloučit. Proto se doporučuje ibuprofen během onemocnění planými neštovicemi neužívat.

Systémový lupus erythematoses a smíšené onemocnění pojivové tkáně

Opatrnosti je zapotřebí u pacientů trpících systémovým lupus erythematoses a smíšeným onemocněním pojivové tkáně, protože zde existuje zvýšené riziko vzniku aseptické meningitidy (viz bod 4.8 a níže v textu)

Alergické reakce

Závažné akutní hypersenzitivní reakce (například anafylaktický šok) bývají hlášeny vzácně. Při prvních známkách výskytu jakékoli hypersenzitivní reakce po užití/podání ibuprofenu se léčba musí ukončit. Opatření nutná z lékařského hlediska musí být zahájena odborným personálem v souladu s existujícími symptomy.

Opatrnosti je zapotřebí u těch pacientů, u kterých se projevila hypersenzitivní nebo alergická reakce na jiné látky. U nich by užití ibuprofenu mohlo představovat zvýšené riziko vzniku další hypersenzitivní reakce.

Zvýšené riziko alergické reakce existuje i u pacientů, kteří trpí sennou rýmou, nosními polypy nebo chronickou obstrukční plicní nemocí. Takové reakce se mohou projevovat jako astmatické záchvaty (tzv. analgetické astma), Quinckeho edém nebo kopřivka.

Informace o pomocných látkách

Sacharóza

Tento přípravek obsahuje 3 g sacharózy v 5 ml sirupu. Toto je nutno vzít v úvahu u pacientů s cukrovkou. Může být škodlivý pro zuby.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo sacharázo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

Sorbitol

Tento léčivý přípravek obsahuje 500 mg sorbitolu v 5 ml sirupu. Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou.

Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně.

Pacienti s hereditární intolerancí fruktózy (HIF) nemají tento léčivý přípravek užívat.

Sorbitol může způsobit zažívací obtíže a mít mírný projímavý účinek.

Natrium-benzoát

Tento léčivý přípravek obsahuje 12,5 mg natrium-benzoátu v 5 ml sirupu. Benzoát může zesílit žloutenku u novorozenců (do 4 týdnů věku). Zvýšení hladiny bilirubinu v krvi po jeho uvolnění z albuminu může zesílit novorozenecký ikterus, který se může vyvinout do kernikteru (ložiska nekonjugovaného bilirubinu v mozkové tkáni).

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“

Přípravek obsahuje methylparaben (E218), propylparaben (E216) a oranžovou žluť (E110). Tyto pomocné látky mohou způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při současném podání následujících léků se vyskytly u některých pacientů interakce:

Současné podání s ibuprofenem:	Možné účinky:
Diuretika, ACE inhibitory, beta blokátory a antagonisté receptoru angiotensinu II	Nesteroidní antirevmatika mohou snižovat účinek těchto léků. Diuretika mohou zvýšit riziko nefrotoxicity nesteroidních antirevmatik. U některých pacientů se sníženou funkcí ledvin (např. u dehydratovaných pacientů nebo starších pacientů se sníženou funkcí ledvin) může souběžné užívání ACE inhibitoru, beta-blokátoru nebo antagonisty angiotenzinu II a látek, které inhibují cyklooxygenázu, vést k dalšímu zhoršování funkce ledvin, včetně případného akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Při podávání této kombinace je proto zapotřebí dbát zvýšené opatrnosti, zvláště u starších lidí. Pacienti by měli být dobře hydratovaní a je třeba zvážit sledování parametrů funkce ledvin na počátku kombinované terapie a dále v pravidelných intervalech.
Srdeční glykosidy	Nesteroidní antirevmatika mohou zhoršit srdeční selhávání, redukovat glomerulární filtraci a zvyšovat plazmatické hladiny srdečních glykosidů (např. digoxin).
Lithium	Současné užívání ibuprofenu a přípravků obsahujících lithium může mít za následek zvýšení hladiny lithia v séru.
Fenytoin	Nesteroidní antirevmatika mohou zpomalovat eliminaci fenytoinu.
Methotrexát	Nesteroidní antirevmatika mohou inhibovat tubulární sekreci methotrexátu a snižovat clearance methotrexátu.
Cyklosporin	Zvýšené riziko nefrotoxicity při podávání s nesteroidními antirevmatiky.
Mifepriston	Snížená účinnost léčivých přípravků se teoreticky může vyskytnout z důvodu antiprostaglandinových účinků nesteroidních antiflogistik včetně kyseliny acetylsalicylové. Omezené údaje naznačují, že i pokud je nesteroidní antiflogistikum užito ve stejný den jako prostaglandin, nemá negativní vliv na působení mifepristonu či prostaglandinů na dozrávání děložního hrdla nebo děložní kontraktilitu a nesnižuje klinickou účinnost léčivy vyvolaného ukončení těhotenství.
Kortikosteroidy	Ibuprofen by měl být užíván s opatrností v kombinaci s kortikosteroidy, protože může dojít ke zvýšení rizika výskytu nežádoucích účinků, zejména v gastrointestinálním traktu (gastrointestinální ulcerace a krvácení) (viz bod 4.3 a bod 4.4).

Současné podání s ibuprofenem:	Možné účinky:
Antikoagulancia	Nesteroidní antirevmatika mohou zesílit účinky antikoagulancií, jako je například warfarin (viz bod 4.4).
Kyselina acetylsalicylová	Podobně jako u ostatních nesteroidních antirevmatik není doporučeno současné podávání ibuprofenu a přípravků obsahujících kyselinu acetylsalicylovou pro možnost vzniku závažnějších nežádoucích účinků. Experimentální údaje poukazují na to, že ibuprofen může inhibovat účinek nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové na agregaci trombocytů, jsou-li tato léčiva užívána souběžně. Tyto údaje však mají svá omezení a nejistota ohledně extrapolace dat z <i>ex vivo</i> experimentů na klinické podmínky znamená, že nelze tvořit pevné závěry ohledně pravidelného užívání ibuprofenu. Při příležitostném užívání ibuprofenu se nepředpokládá žádný klinicky významný účinek (viz bod 5.1).
Deriváty sulfonfylmočoviny	Nesteroidní antirevmatika mohou potencovat účinky léčiv s obsahem sulfonfylmočoviny. Byly hlášeny vzácné případy hypoglykémie u pacientů léčených deriváty sulfonfylmočoviny, kteří užívali ibuprofen.
Antiuratika (probenecid, sulfinpyrazon)	Nesteroidní antirevmatika mohou snížit účinek antiuratik.
Zidovudin	Zvýšení rizika hematologické toxicity, pokud jsou nesteroidní antirevmatika užívána současně se zidovudinem. Existují údaje svědčící o zvýšení rizika vzniku hemartróz a hematomů u HIV pozitivních hemofiliků léčených současně zidovudinem a ibuprofenem.
Další nesteroidní antirevmatika včetně salicylátů a selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2	Je třeba se vyhnout současnému užívání ibuprofenu s jinými nesteroidními antirevmatiky, včetně selektivních inhibitorů Cox-2, z důvodu zesílení jejich účinků (viz bod 4.4).
Aminoglykosidy	Nesteroidní antirevmatika mohou snižovat vylučování aminoglykosidů.
Cholestyramin	Současné podávání ibuprofenu a cholestyraminu může snižovat absorpci ibuprofenu v gastrointestinálním traktu. Klinický význam tohoto účinku však není znám.
Takrolimus	Jsou-li oba léčivé přípravky podávány současně, zvyšuje to riziko nefrotoxicity.
Antiagregancia a selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)	Zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).
Rostlinné extrakty	Extrakty z jinanu dvoulaločného (Ginkgo biloba) mohou při společném užívání s nesteroidními antirevmatiky zvyšovat riziko krvácení.
Chinolonová antibiotika	Z údajů při použití u zvířat vyplývá, že nesteroidní antirevmatika mohou zvyšovat riziko vzniku křečí způsobených chinolonovými antibiotiky. U pacientů užívajících nesteroidní antirevmatika a chinolony může dojít ke zvýšení rizika vzniku křečí.
Inhibitory CYP2C9	Současné podávání ibuprofenu s inhibitory CYP2C9 může zvýšit citlivost k ibuprofenu (je substrátem CYP2C9). Ve studii s vorikonazolem a flukonazolem (inhibitor CYP2C9) byla pozorována zvýšená expozice S(+)-ibuprofenu o přibližně 80 až 100 %. Pokud jsou současně podávány silné inhibitory CYP2C9 a ibuprofen, je třeba zvážit snížení dávek ibuprofenu, a to zejména pokud jsou podávány vysoké dávky ibuprofenu spolu s vorikonazolem nebo flukonazolem.

4.6 Těhotenství a kojení

Fertilita

Existují důkazy, že léčiva inhibující cyklooxygenázu/ syntézu prostaglandinů mohou způsobit poruchu ženské plodnosti ovlivněním ovulace. Tento účinek je reverzibilní po ukončení léčby.

Těhotenství

Inhibice syntézy prostaglandinů může mít nežádoucí vliv na těhotenství a fetální/embryonální vývoj. Data z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko potratů a srdečních malformací po užívání inhibitorů syntézy prostaglandinů v počátku těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací se zvýšilo z méně než 1 % na přibližně 1,5 %. Předpokládá se, že se riziko zvyšuje s dávkou a trváním terapie. U zvířat se prokázalo, že podání inhibitorů syntézy prostaglandinů vede k zvýšení preimplantačních a postimplantačních ztrát a k fetální/embryonální letalitě. Navíc byla hlášena zvýšená incidence různých malformací včetně kardiovaskulárních po podání inhibitorů syntézy prostaglandinů zvířatům v průběhu organogenetické periody.

Od 20. týdne těhotenství může užívání ibuprofenu způsobit oligohydramnion v důsledku poruchy funkce ledvin u plodu. K tomu může dojít krátce po zahájení léčby a po jejím ukončení tento stav obvykle odezní. Kromě toho byly po léčbě ve druhém trimestru hlášeny případy konstrikce ductus arteriosus, z nichž většina po ukončení léčby odezněla. Z těchto důvodů nemá být v průběhu prvního a druhého trimestru ibuprofen podáván, pokud to není zcela nezbytné.

Pokud je ibuprofen podáván ženám, které chtějí otěhotnět nebo v prvním a druhém trimestru těhotenství, musí být dávka co nejnižší a doba léčby co nejkratší. Při podávání ibuprofenu po dobu několika dnů od 20. gestačního týdne je třeba zvážit předporodní monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnia a konstrikce ductus arteriosus. V případě nálezu oligohydramnia nebo konstrikce ductus arteriosus má být podávání ibuprofenu ukončeno.

Během třetího trimestru těhotenství všechny inhibitory syntézy prostaglandinů mohou vystavovat plod:

- kardiopulmonální toxicitě (předčasná konstrikce/uzávěr ductus arteriosus a pulmonální hypertenze)
- renální dysfunkci (viz výše), která může progredovat v renální selhání s oligohydramniem

matku a novorozence na konci těhotenství:

- potenciálnímu prodloužení krvácení
- inhibici děložních kontrakcí vedoucí k opoždění nebo prodloužení průběhu porodu

Proto je ibuprofen kontraindikován ve třetím trimestru těhotenství.

Porod

Podávání ibuprofenu není během porodu doporučeno. Začátek porodu může být zpožděn a trvání prodlouženo s větší tendencí ke krvácení jak u matky, tak u dítěte.

Kojení

Ibuprofen a jeho metabolity přestupují do mateřského mléka pouze v extrémně nízkých koncentracích (0,0008 % dávky podané matce). Vzhledem k tomu, že množství ibuprofenu v mateřském mléce je minimální, jeho eliminační poločas krátký a dosud nebyly zjištěny nežádoucí účinky u kojících dětí, je ibuprofen považován za lék první volby k léčbě bolesti a příznaků zánětu u kojících matek, zejména při krátkodobém použití. Bezpečnost při dlouhodobém podávání nebyla stanovena.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

U některých pacientů užívajících ibuprofen se mohou objevit závratě, točení hlavy, zrakové změny a jiné poruchy centrálního nervového systému (CNS). Vzhledem k tomu, že se mohou objevit tyto nežádoucí účinky, neměli by pacienti vykonávat činnosti, jako je řízení vozidla nebo obsluha strojů, pokud si nejsou jisti, že léčba ibuprofenem nemá vliv na jejich schopnost tyto aktivity vykonávat.

V kombinaci s alkoholem toto doporučení platí ještě ve vyšší míře.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky jsou gastrointestinální. Objevit se mohou peptické vředy, perforace nebo gastrointestinální krvácení, někdy fatální, a to zejména u starších osob. Po podání přípravku byla hlášena nevolnost, zvracení, průjem, flatulence, zácpa, dyspepsie, abdominální bolesti, meléna, hemateméza, ulcerózní stomatitida a exacerbace ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby (viz bod 4.4). Méně často byla pozorována gastritida.

Poruchy imunitního systému

Po užití ibuprofenu byly hlášeny hypersenzitivní reakce. Tyto mohou zahrnovat (a) nespecifické alergické reakce a anafylaxi, (b) reakce dýchací soustavy, včetně astmatu, zhoršení astmatu, bronchospasmus nebo dyspnoe, nebo (c) různé kožní poruchy, včetně vyrážek různých typů, svědění, kopřivky, purpury, angioedému a, velmi vzácně, erythema multiforme, bulózní dermatitidy (včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy).

Infekce a infestace

Byla popsána exacerbace zánětů souvisejících s infekcí virem herpes varicellae (např. vznik nekrotizující fasciitidy) v časové koincidenci s užíváním ibuprofenu. Pokud se objeví příznaky infekce nebo se zhorší během užívání ibuprofenu, pacientovi se doporučuje okamžitě se poradit s lékařem.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Ve výjimečných případech se mohou objevit závažné kožní infekce a během infekce varicelou se mohou objevit komplikace postihující měkké tkáň (viz také „Infekce a infestace“ a bod 4.4).

Srdeční a cévní poruchy

Klinické studie a epidemiologické údaje poukazují na to, že podávání ibuprofenu (zejména ve vysokých dávkách 2400 mg denně) a při dlouhodobé léčbě, může být spojeno s mírně zvýšeným rizikem arteriálních trombotických příhod (například infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda, viz bod 4.4).

Zde uvádíme všechny nežádoucí příhody, které přinejmenším mohou souviset s ibuprofenem, a to dle četnosti výskytu a tříd orgánových systémů podle MedDRA. Nežádoucí účinky byly zařazeny do kategorií četnosti výskytu následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10,000$ až $< 1/1,000$), velmi vzácné ($< 1/10,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence
Infekce a infestace	rýma	méně časté
	aseptická meningitida	vzácné
Gastrointestinální poruchy	nauzea, zvracení, průjem, zácpa, flatulence, dyspepsie, bolesti břicha, meléna, hematemeza, gastrointestinální krvácení	časté
	gastritida, duodenální vřed, gastrický vřed, ulcerace v ústech, gastrointestinální perforace	méně časté
	pankreatitida	velmi vzácné

	exacerbace kolitidy a Crohnovy choroby	není známo
Poruchy jater a žlučových cest	hepatitida, žloutenka, porucha jaterních funkcí	méně časté
	selhání jater	velmi vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	astma, bronchospasmus, dyspnoe	méně časté
Poruchy ledvin a močových cest	nefrotoxicita v různých formách např. tubulointersticiální nefritida, nefrotický syndrom a selhání ledvin	méně časté
	papilární nekróza (především u dlouhodobého užívání)	velmi vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému	trombocytopenie, neutropenie, agranulocytóza, aplastická anemie, hemolytická anemie, leukopenie	vzácné
Srdeční poruchy	srdeční selhávání, infarkt myokardu (viz bod 4.4)	velmi vzácné
	Kounisův syndrom	není známo
Cévní poruchy	hypertenze	velmi vzácné
Psychiatrické poruchy	deprese, zmatenost	vzácné
	nespavost, úzkost	méně časté
Poruchy nervového systému	bolesti hlavy, závrať	časté
	parestezie, somnolence	méně časté
	optická neuritida	vzácné
Poruchy imunitního systému	hypersenzitivní reakce	méně časté
	anafylaktická reakce	velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	vyrážka	časté
	urtikarie, pruritus, purpura, angioedém, fotosenzitivita	méně časté
	závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR) (zahmující erythema multiforme, exfoliativní dermatitidu, Stevensův-Johnsonův syndrom a toxickou epidermální nekrolýzu)	velmi vzácné
	poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom) akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)	není známo
Poruchy oka	poruchy vizu	méně časté
	toxická optická neuropatie	vzácné
Poruchy ucha a labyrintu	poruchy sluchu, vertigo, tinnitus	méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únava	časté
	edémy	vzácné

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Toxicita

Obecně nebyly známky a příznaky toxicity pozorovány při podání dávek do 100 mg/kg u dětí nebo dospělých. Některé případy si však mohou vyžádat podpurnou péči. Ukázalo se, že u dětí se známky a projevy toxicity projevují po požití dávky 400 mg/kg a vyšší. U dospělých je efekt odpovědi na dávku méně zřejmý. Eliminační poločas u předávkování je 1,5 až 3 hodiny.

Symptomy

U většiny pacientů, kteří požili významná množství ibuprofenu, se příznaky objeví v průběhu 4 až 6 hodin.

Nejčastěji hlášenými symptomy předávkování jsou nauzea, zvracení, bolesti břicha, letargie a sucho v ústech. Příznaky působení na centrální nervový systém (CNS) zahrnují bolesti hlavy, tinnitus, závrať, křeče a ztrátu vědomí. Vzácně byly také hlášeny nystagmus, hypotermie, renální účinky, gastrointestinální krvácení, kóma, apnoe, útlum CNS a útlum respiračního systému.

Byly také hlášeny případy kardiovaskulární toxicity včetně hypotenze, bradykardie a tachykardie. V případě závažné otravy může dojít k selhání ledvin, rozvoji metabolické acidózy a poškození jater.

Dlouhodobé užívání dávek překračujících doporučené dávkování nebo předávkování může vést ke vzniku renální tubulární acidózy a hypokalemie.

I značné předávkování je obecně dobře tolerováno, pokud nebylo zkomplikováno současným užitím dalších léků.

Léčba

Na předávkování ibuprofenem neexistuje žádná specifická protilátka. Pacienti mají být léčeni symptomaticky dle potřeby. Do jedné hodiny po požití potenciálně toxické dávky má být zváženo podání aktivního uhlí. V případě potřeby má být upravena rovnováha elektrolytů v séru.

Pro nejaktuálnější informace kontaktujte místní toxikologické informační centrum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: nesteroidní protizánětlivá a protirevmatická léčiva, deriváty kyseliny propionové

ATC kód: M01AE01

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Ibuprofen je derivát kyseliny propionové s analgetickým, antipyretickým a protizánětlivým účinkem. Protizánětlivý, analgetický a antipyretický účinek ibuprofenu byl prokázán jak ve studiích na zvířatech, tak u lidí. Terapeutický efekt je dán významným snížením syntézy prostaglandinů na podkladě inhibice cyklooxygenázy. V důsledku tohoto působení dochází k symptomatické úlevě od zánětu a bolesti.

Experimentální data poukazují na to, že ibuprofen může inhibovat účinek nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové (ASA) na agregaci trombocytů, jsou-li tato léčiva užívána společně. Ve studii s jednorázovou dávkou 400 mg ibuprofenu podávanou 8 h před nebo 30 min po podání 81 mg ASA s okamžitým uvolňováním byl pozorován snížený účinek ASA na tvorbu tromboxanu nebo agregaci destiček.

Tyto údaje však mají svá omezení a nejistota ohledně extrapolace dat z *ex vivo* experimentů na klinické podmínky implikuje nemožnost tvorby solidních závěrů pro pravidelné užívání ibuprofenu. Při občasném užívání ibuprofenu nelze předpokládat žádný klinicky významný účinek.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Ibuprofen je rychle absorbován z gastrointestinálního traktu s biologickou dostupností 80–90%. Maximálních koncentrací v séru dosahuje za 1-2 hodiny po podání lékové formy s okamžitým uvolňováním.

Studie, které zahrnují standardní jídlo, ukazují, že potrava výrazně neovlivňuje celkovou biologickou dostupnost.

Distribuce

Ibuprofen se značně (z 99 %) váže na plasmatické proteiny. Ibuprofen má malý distribuční objem, který se u dospělých pohybuje okolo 0,12 – 0,2 l/kg.

Biotransformace

Ibuprofen je rychle metabolizován v játrech prostřednictvím cytochromu P450, zejména jeho formy

CYP2C9, na dva primární neaktivní metabolity, 2-hydroxyibuprofen a 3-karboxyibuprofen. Po perorálním podání léku se o něco méně než 90 % perorální dávky ibuprofenu vyloučí do moči jako oxidativní metabolity a jejich glukuronidové konjugáty. Velmi malá část ibuprofenu se do moči vylučuje v nezměněném stavu.

Eliminace

K vylučování ledvinami dochází rychle a beze zbytku. Eliminační poločas lékových forem s okamžitým uvolňováním ibuprofenu je přibližně 2 hodiny. Vylučování ibuprofenu je prakticky ukončeno do 24 hodin po podání poslední dávky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bezpečnost ibuprofenu je ověřena dlouhodobým používáním v klinické praxi.

V publikovaných toxikologických studiích s ibuprofenem bylo uveřejněno několik významných údajů týkajících se jeho toxicity. Jak se předpokládalo, hlavními toxickými projevy ibuprofenu u zvířat byly gastrointestinální ulcerace a nežádoucí účinky pozorované převážně při podání vysokých dávek. Ukázalo se, že LD₅₀ ibuprofenu u zvířat (800–1600 mg/kg) obecně více než 60krát převyšovala nejvyšší jednorázové dávky ibuprofenu užití u lidí (<12 mg/kg). Ibuprofen nebyl shledán jako genotoxický, taktéž v jakémkoliv smyslu nevykazoval reprodukční či vývojovou toxicitu. Hepatotoxický potenciál ibuprofenu byl hodnocen na základě zkušeností s jinými NSAID. Ukázalo se, že ibuprofen má na játra velmi malý až nulový vliv, což potvrdilo testování na kultuře hepatocytů i reakce jeho metabolitů s plasmatickými proteiny, která může být mechanismem hepatotoxického působení NSAID, jak bylo pozorováno u ibufenaku.

Ibuprofen nevykázal mutagenní potenciál *in vitro* a nebyl shledán jako karcinogenní pro potkany a myši.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Methylparaben (E218), propylparaben (E 216), sacharosa, monohydrát kyseliny citronové, natriumbenzoát (E211), práškový agar, glycerol, nekystalizující sorbitol 70% (E420), polysorbát 80, oranžová žluť (E110), pomerančové aroma (obsahuje aromatické látky, kukuřičný maltodextrin, tokoferol alfa (E307)), čišťená voda.

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po prvním otevření: 1 rok

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Lahvička z hnědého polyethylentereftalátu (PET), Al šroubovací uzávěr s LDPE vložkou, oboustranná odměrná bílá PS lžička na 2,5 ml a 5 ml, krabička.

Lahvička z hnědého polyethyltereftalátu (PET), Al šroubovací uzávěr s LDPE, bezpečnostní vložka, stříkačka pro perorální podání na 5 ml, krabička.
Velikost balení: 100 ml.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

29/916/92-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. 12. 1992
Datum posledního prodloužení registrace: 22. 6. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 9. 2024