

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ibolex 200 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 200 mg dexibuprofenu.
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.
Biela, okrúhla, filmom obalená tableta s deliacou ryhou na jednej strane, s rozmermi približne 10,2 mm × 4,9 mm.
Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Symptomatická krátkodobá liečba miernej až stredne silnej akútnej bolesti u dospelých, ako je:

- muskuloskeletálna bolesť, napr. bolesť chrbta,
- dentálna bolesť, bolesť po extrakcii zubov,
- menštruačná bolesť,
- bolesť hlavy,
- bolesť pri nachladnutí a chrípke.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávka sa má upraviť podľa závažnosti stavu a ťažkostí pacienta. Nežiaduce účinky sa môžu minimalizovať užitím čo najnižšej účinnej dávky počas čo najkratšej doby, ktorá je potrebná na kontrolu príznakov (pozri časť 4.4).

Odporúčaná denná dávka je až do 600 mg dexibuprofenu rozdelená do 3 jednotlivých dávok po 200 mg. Odstup medzi dvomi dávkami má byť minimálne 6 hodín.

Maximálna denná dávka na dispenzáciu bez lekárskeho predpisu je 600 mg dexibuprofenu (3 tablety Ibolexu) počas 24 hodín.

Tablety sa môžu rozdeliť na rovnaké dávky. Tableta sa rozlomí tak, že sa položí na tvrdú podložku a stlačí nadol dvomi ukazovákmi alebo dvomi palcami.

Má sa použiť najnižšia účinná dávka počas najkratšieho obdobia, ktoré je potrebné na zmiernenie symptómov (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Dexibuprofén sa neskúmal u detí a dospievajúcich (do 18 rokov): Bezpečnosť a účinnosť nebola stanovená, a preto sa tejto vekovej skupine užívanie neodporúča.

Starší pacienti

U starších pacientov sa nevyžadujú žiadne osobitné úpravy dávkovania. Individuálne zníženie a posúdenie dávky však treba zvážiť v dôsledku zvýšenej náchylnosti starších pacientov ku gastrointestinálnym nežiaducim účinkom u starších pacientov (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

Pacienti s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene majú liečbu začať zníženými dávkami a majú byť dôsledne sledovaní.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa má úvodná dávka znížiť.

Spôsob podávania

Filmom obalené tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2). NSAID (nesteroidné protizápalové lieky) je lepšie užívať s jedlom, pretože sa zmierňuje podráždenie tráviaceho traktu, a to najmä pri dlhodobom užívaní. U niektorých pacientov, ktorí tablety užívajú v kombinácii s jedlom alebo tesne po jedle, je však možné predpokladať neskorší nástup účinku.

Dĺžka liečby

Ak sa stav pacienta v priebehu 4 dní (v prípade horúčky v priebehu 3 dní) nezlepší, odporúča sa vyhľadať lekára.

4.3 Kontraindikácie

Dexibuprofén sa nesmie podávať pacientom:

- s precitlivenosťou na liečivo, na akékoľvek iné NSAID, resp. na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- u ktorých liečivá s podobným účinkom (napr. kyselina acetylsalicylová alebo iné NSAID) vyvolávajú záchvaty astmy, bronchospazmus, akútnu nádchu alebo spôsobujú nosové polypy, žihľavku alebo angioneurotický edém.
- u ktorých sa v minulosti vyskytlo krvácanie alebo perforácia v tráviacom trakte v súvislosti s predchádzajúcou liečbou NSAID.
- u ktorých sa v súčasnosti alebo v minulosti objavil rekurentný peptický vred/krvácanie (dve alebo viacero epizód dokázanej ulcerácie alebo krvácania).
- s poruchami krvotvorby neobjasnenej príčiny.
- s cerebrovaskulárnym krvácaním alebo s iným druhom aktívneho krvácania.
- s aktívnou Crohnovou chorobou alebo aktívnou ulceróznou kolitídou.
- so závažným zlyhávaním srdca (trieda IV podľa NYHA), (pozri časť 4.4).
- so závažnou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie, GFR < 30 ml/min).
- so závažnou dehydratáciou (napr. spôsobenou vracaním, hnačkou alebo nedostatočným príjmom tekutín).
- so závažnou poruchou funkcie pečene.
- v posledných troch mesiacoch tehotenstva (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nežiaduce účinky sa dajú minimalizovať užívaním čo najnižšej účinnej dávky počas čo najkratšieho obdobia potrebného na kontrolu príznakov (pozri časť 4.2 a Gastrointestinálne a kardiovaskulárne riziká nižšie).

Opatrnosť sa vyžaduje u pacientov so:

- systémovým *lupusom erythematosus* a zmiešaným ochorením spojivových tkanív, pretože sa zvyšuje riziko aseptické meningitídy (pozri časť 4.8).
- dedičnou poruchou metabolizmu porfyrínu (napr. akútna intermitentná porfýria).
- poruchou funkcie tráviaceho traktu, resp. chronickými zápalovými črevnými ochoreniami v anamnéze (ulcerózna kolitída a Crohnova choroba) (pozri časť 4.8).
- hypertenziou a (alebo) mierne až stredne závažným zlyhávaním srdca v dôsledku hláseného zadržiavania tekutín a edému v súvislosti s liečbou NSAID.

- poruchou funkcie obličiek, pretože sa môže ďalej zhoršovať (pozri časti 4.3 a 4.8).
- poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3 a 4.8).
- stavom bezprostredne po väčších chirurgických zákrokoch.
- alergickou nádchou, nosovými polypmi alebo chronickou obštrukčnou chorobou pľúc, pretože sa zvyšuje riziko alergických reakcií. Tieto reakcie sa môžu prejaviť vo forme astmatických záchvatov (tzv. analgetická astma), Quincekeho edému alebo žihľavky.

Iné NSAID

Dexibuprofén by sa nemal užívať súbežne s inými NSAID, vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2.

Starší pacienti

U starších pacientov sa častejšie vyskytujú nežiaduce účinky po použití NSAID, ako gastrointestinálne krvácanie a perforácie, ktoré môžu byť fatálne.

Gastrointestinálne riziko

Gastrointestinálne krvácanie, ulcerácia a perforácie, ktoré môžu mať fatálne následky, boli hlásené počas liečby všetkými NSAID v rôznom čase počas liečby, s varovnými príznakmi alebo predchádzajúcim výskytom závažných gastrointestinálnych príhod alebo bez nich.

Riziko gastrointestinálneho krvácania, ulcerácie alebo perforácie je vyššie pri zvyšovaní dávok NSAID, u pacientov s vredmi najmä ak boli komplikované krvácaním alebo perforáciou (pozri časť 4.3), u alkoholikov a u starších pacientov. Títo pacienti by mali začať liečbu najnižšou možnou dávkou. Zároveň by sa pre nich ako aj pre pacientov užívajúcich súbežne nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej alebo iné lieky zvyšujúce gastrointestinálne riziko (pozri nižšie a časť 4.5) má zväžiť liečba v kombinácii s protektívnymi liečivami (napr. mizoprostolom alebo inhibítormi protónovej pumpy).

Pacienti, ktorí mali v minulosti toxické poškodenie gastrointestinálneho traktu, najmä starší pacienti, by mali hlásiť lekárovi akékoľvek brušné príznaky (najmä krvácanie do žalúdka alebo čriev), obzvlášť v začiatkových fázach liečby.

Opatrnosť sa odporúča pri pacientoch súbežne užívajúcich lieky, ktoré môžu zvyšovať riziko tvorby vredov alebo krvácania ako napr. perorálne kortikosteroidy, perorálne alebo parenterálne podávané antikoagulanciá (napr. heparín alebo jeho deriváty, antagonisty vitamínu K, ako je acenokumarol alebo warfarín a perorálne antikoagulanciá iného typu ako antagonisty vitamínu K ako napr. rivaroxabán, apixabán alebo dabigatrán), selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu alebo antitrombotiká ako je napr. kyselina acetylsalicylová (pozri časť 4.5).

Ak sa u pacientov užívajúcich Ibolex vyskytne krvácanie alebo vtedy v tráviacom trakte, liečba sa má ukončiť.

U pacientov s anamnézou zápalového ochorenia tráviaceho traktu (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba) by sa mali NSAID podávať opatrne, pretože môže dôjsť k exacerbácii týchto ochorení (pozri časť 4.8).

Hypersenzitivita

Rovnako ako pri iných NSAID sa môžu vyskytnúť alergické reakcie vrátane anafylaktických/anafylaktoidných reakcií, a to i bez predchádzajúcej expozície liečivu.

K výskytu závažných a akútnych reakcií z precitlivenosti (napr. anafylaktický šok) dochádza veľmi zriedkavo. Pri výskyte prvých prejavov hypersenzitívnej reakcie po podaní dexibuprofenu sa má liečba prerušiť. Podľa charakteru príznakov musí lekár prijať náležité opatrenia.

Respiračné účinky

U pacientov s anamnézou alebo súčasnou prieduškovou astmou alebo alergickými ochoreniami môže dôjsť k bronchospazmu.

Kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne účinky

U pacientov s anamnézou hypertenzie a/alebo miernym až stredne závažným kongestívnym zlyhávaním srdca je potrebné náležité sledovanie a poučenie, pretože v súvislosti s liečbou NSAID boli hlásené retencia tekutín a edém.

Údaje z klinických štúdií poukazujú na možnosť, že užívanie ibuprofenu, obzvlášť liečba vysokými dávkami (2 400 mg/deň), môže byť spojené s malým zvýšením rizika artériovej trombotickej príhody (napr. infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda). Epidemiologické štúdie celkovo nepoukazujú na zvýšené riziko artériových trombotických príhod pri podaní nízkych dávok ibuprofenu (napr. $\leq 1\ 200$ mg denne). Údaje o riziku artériovej trombotickej príhody pri liečbe dexibuprofenom sú síce obmedzené, dá sa však dôvodne predpokladať, že riziko pri vysokých dávkach dexibuprofenu (1 200 mg/deň) bude podobné ako pri vysokých dávkach ibuprofenu (2 400 mg/deň).

Pacienti s neliečenou hypertenziou, kongestívnym zlyhávaním srdca (NYHA II-III), s preukázanou ischemickou chorobou srdca, chorobou periférnych ciev a/alebo cerebrovaskulárnou chorobou by mali byť liečení dexibuprofenom len po starostlivom zvážení, pričom by nemali dostávať vysoké dávky (1 200 mg/deň).

Pacientom s rizikovými faktormi kardiovaskulárnych príhod (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie) musí byť nasadená dlhodobá liečba len po starostlivom zvážení, najmä v prípade potreby vysokých dávok dexibuprofenu (1 200 mg/deň).

Účinky na obličky a pečeň

Pri pacientoch s ochorením pečene alebo obličiek je potrebná opatrnosť; v takomto prípade je potrebné zohľadniť riziko retencie tekutín, edému a zhoršenia funkcie obličiek. Pri užívaní týmito pacientmi má byť dávka dexibuprofenu čo najnižšia a má byť pravidelne sledovaná funkcia obličiek.

Rovnako ako iné NSAID, aj dexibuprofén sa spája s negatívnymi účinkami na obličkový systém, ktoré môžu spôsobiť glomerulonefritídu, intersticiálnu nefritídu, obličkovú papilárnu nekrózu, nefrotický syndróm a akútne zlyhanie obličiek (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.5).

Rovnako ako všetky NSAID, aj dexibuprofén môže zvýšiť hladinu kreatinínu a dusíka močoviny v krvi.

Rovnako ako iné NSAID, aj dexibuprofén môže spôsobiť prechodné malé zvýšenie niektorých parametrov pečene, ako aj významné zvýšenie aspartátaminotransferázy (AST) a alanínaminotransferázy (ALT). V prípade významného zvýšenia týchto parametrov je nutné liečbu prerušiť (pozri časti 4.2 a 4.3).

Pravidelné užívanie analgetík, najmä kombinácií rôznych liečiv s analgetickým účinkom, môže vo všeobecnosti viesť k vzniku trvalých lézií obličiek vrátane rizika ich zlyhania (analgetická nefropatia). Tento liek sa preto nemá užívať v kombinácii s ibuprofenom alebo inými NSAID (vrátane voľnopredajných liekov a selektívnych inhibítorov COX-2).

Závažné kožné reakcie

V súvislosti s užívaním liekov NSAID boli veľmi zriedkavo hlásené závažné kožné reakcie, niektoré s fatálnymi následkami, vrátane exfoliatívnej dermatitídy, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy (pozri časť 4.8). Pacienti sú podľa všetkého vystavení najväčšiemu riziku takýchto reakcií na začiatku liečby; reakcia nastáva vo väčšine prípadov v prvom mesiaci liečby. V súvislosti s liekmi obsahujúcimi ibuprofén bola hlásená akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP). Pri prvom výskyte vyrážok, poškodenia slizníc alebo akýchkoľvek iných prejavoch precitlivenosti sa má liečba dexibuprofenom ukončiť.

Maskovanie symptómov existujúcich infekcií

Iborex môže maskovať symptómy infekcie, čo môže viesť k oneskorenému začatiu vhodnej liečby, a tým aj k zhoršeniu výsledku infekcie. Táto skutočnosť sa pozorovala v prípade bakteriálnej pneumónie získanej v komunite a bakteriálnych komplikácií súvisiacich s ovčimi kiahňami. Ak sa Iborex podáva na 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.

V prípade ovčích kiahní sa nemá užívať dexibuprofén.

Koagulácia

Dexibuprofén môže rovnako ako iné NSAID reverzibilne inhibovať agregáciu a funkciu trombocytov a predĺžiť čas krvácania. Pri pacientoch s hemoragickými diatézami a s inými poruchami koagulácie, ako aj pri podávaní dexibuprofenu súbežne s perorálnymi antikoagulanciami, je namieste opatrnosť (pozri časť 4.5).

Údaje z predklinických štúdií poukazujú na to, že pri súbežnom podávaní NSAID, ako je dexibuprofén, sa môže narušiť inhibícia agregácie krvných doštičiek nízkymi dávkami kyseliny acetylsalicylovej. Táto interakcia môže zmenšiť ochranný kardiovaskulárny účinok. Ak teda dôjde k indikácii súbežného podávania nízkych dávok kyseliny acetylsalicylovej, vyžaduje sa zvýšená opatrnosť, ak trvanie liečby je dlhšie než krátkodobé užívanie (pozri časti 4.5 a 5.1).

Bolesť hlavy indukovaná nadmerným užívaním liekov

Nadmerné užívanie akýchkoľvek analgetík na tlmenie bolesti hlavy môže túto bolesť zhoršiť. Ak takáto situácia nastane alebo ak je na ňu podozrenie, je potrebné vyhľadať lekársku pomoc a liečbu prerušiť. Diagnóza bolesti hlavy z nadužívania liekov (MOH – Medication Overuse Headache) by mala byť vzatá do úvahy u pacientov, ktorí majú časté alebo každodenné bolesti hlavy napriek (alebo kvôli) pravidelnému užívaniu liekov proti bolesti hlavy.

Ďalšie upozornenia a opatrenia pri používaní

U pacientov dlhodobo liečených dexibuprofénom je potrebné ich preventívne sledovanie (funkcie obličiek a pečene, ako aj hematologické funkcie/krvný obraz).

4.5 Liekové a iné interakcie

Informácie uvedené v tejto časti vychádzajú aj z predchádzajúcich skúseností s dexibuprofénom a s ďalšími NSAID. NSAID by sa vo všeobecnosti v kombinácii s inými liekmi, ktoré môžu zvýšiť riziko tvorby vredov v tráviacom trakte, krvácania v tráviacom trakte alebo poškodenia funkcie obličiek, mali užívať opatrne.

Súbežné užívanie sa neodporúča:

Ďalšie NSAID a salicyláty (kyselina acetylsalicylová ako liek proti bolesti)

Malo by sa vylúčiť súbežné užívanie s inými NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2, pretože súbežné podávanie rôznych NSAID môže zvýšiť riziko tvorby vredov a krvácania v tráviacom trakte (pozri časť 4.4.)

Kyselina acetylsalicylová (ako antiagregačný liek)

Súbežné podávanie dexibuprofenu a kyseliny acetylsalicylovej sa vo všeobecnosti neodporúča z dôvodu možnosti zvýšeného výskytu nežiaducich účinkov. Predklinické údaje poukazujú na to, že ibuprofén pri súbežnom podávaní s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylovej môže kompetitívne inhibovať jej vplyv na agregáciu krvných doštičiek. Napriek neistotám ohľadom extrapolácie týchto údajov do klinickej praxe sa nedá vylúčiť možnosť, že pravidelné a dlhodobé užívanie ibuprofenu môže znížiť kardioprotektívny účinok nízkych dávok kyseliny acetylsalicylovej. Pri občasnom užití ibuprofenu nie je klinicky významný vplyv pravdepodobný (pozri časť 5.1). Hoci nie sú k dispozícii žiadne údaje o dexibuprofene, možno však dôvodne predpokladať, že podobná interakcia existuje aj medzi dexibuprofénom (čo je S(+)-ibuprofén, ktorý je farmakologicky aktívnym enantiomérom ibuprofenu) a nízkymi dávkami kyseliny acetylsalicylovej.

Opatrenia:

Antihypertenzíva (inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE), blokátory beta-receptorov alebo angiotenzínu II) a diuretiká

NSAID môžu účinky týchto liekov znižovať. U niektorých pacientov so zhoršenou funkciou obličiek

(napr. dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti so zhoršenou funkciou obličiek) môže súbežné podávanie inhibítorov ACE, blokátorov beta-receptorov alebo antagonistov angiotenzínu II a liečiv, ktoré inhibujú cyklooxygenázu, spôsobiť ďalšie zhoršovanie funkcie obličiek vrátane prípadného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. Takúto kombináciu je potrebné preto podávať opatrne, najmä u starších ľudí. Pacienti musia byť dostatočne hydratovaní a je potrebné zvážiť monitorovanie renálnych funkcií po začatí súbežnej liečby, potom v pravidelných intervaloch. Diuretiká môžu zvýšiť riziko nefrotoxicity NSAID.

Cyklosporín, takrolimus, sirolimus a aminoglykozidové antibiotiká

Súbežné podávanie s NSAID môže zvýšiť riziko nefrotoxicity v dôsledku zhoršenej syntézy prostaglandínov v obličkách. Pri kombinovanej liečbe je nutné dôkladne sledovať činnosť obličiek, najmä u starších pacientov.

Kortikosteroidy

Zvýšené riziko tvorby vredov alebo krvácania v gastrointestinálnom trakte (pozri časť 4.4).

Antikoagulanciá

NSAID môžu zvyšovať účinok antikoagulancií, ako je napr. heparín alebo jeho deriváty, antagonistov vitamínu K ako sú acenokumarol alebo warfarín a perorálnych antikoagulancií iných než antagonisty vitamínu K, ako je napr. rivaroxabán, apixabán alebo dabigatrán (pozri časť 4.4).

Digoxín, fenytoín, lítium

Súbežné užívanie dexibuprofenu s digoxínom, fenytoínom alebo lítiom môže zvýšiť hladiny týchto liečiv v krvnom sére. Pri správnom užívaní (maximálne 3 dni) zvyčajne nie je potrebné sledovať hladinu lítia, digoxínu a fenytoínu v krvnom sére.

Metotrexát

Existujú dôkazy o potenciálnom zvýšení plazmatických koncentrácií metotrexátu. Podanie dexibuprofenu menej ako 24 hodín pred podaním metotrexátu alebo po ňom môže spôsobiť zvýšenie koncentrácie metotrexátu, pričom sa môže zvýšiť toxicita tohto liečiva.

Deriváty sulfonylmočoviny

Klinické štúdie nepreukázali interakcie medzi NSAID a antidiabetikami (deriváty sulfonylmočoviny). Napriek tomu, že neboli preukázané interakcie medzi ibuprofénom alebo dexibuprofénom a derivátmi sulfonylmočoviny, pri ich súbežnom užívaní sa preventívne odporúča kontrolovať hodnoty glukózy v krvi.

Chinolónové antibiotiká

Údaje získané na zvieratách naznačujú, že NSAID môžu zvýšiť riziko vzniku kŕčov súvisiace s chinolónovými antibiotikami. U pacientov, ktorí užívajú NSAID a chinolóny, môže byť väčšie riziko vzniku kŕčov.

Inhibitory CYP2C9

Súbežné podávanie dexibuprofenu a inhibítorov CYP2C9 môže zvyšovať expozíciu dexibuprofenu (substrát CYP2C9). Štúdiá s vorikonazolom a flukonazolom (inhibitory CYP2C9) preukázala zvýšenú expozíciu S(+)-ibuprofenu, ktorá bola približne o 80 až 100 % vyššia. Pri súbežnom podávaní silných inhibítorov CYP2C9 je potrebné zvážiť zníženie dávky dexibuprofenu, najmä v prípade podávania vysokých dávok dexibuprofenu spolu s vorikonazolom alebo flukonazolom.

Antiagreganciá a selektívne inhibitory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI – selective serotonin reuptake inhibitors)

Zvýšené riziko krvácania v tráviacom trakte (pozri časť 4.4).

Draslík šetriace diuretiká

Súbežné podávanie ibuprofenu a draslík šetriacich diuretík môže spôsobiť hyperkaliémiu (odporúča sa kontrola hladiny draslíka v krvnom sére).

Zidovudín (azidotymidín)

Pri podávaní NSAID spolu so zidovudínom sa zvyšuje riziko hematologickej toxicity. Existujú dôkazy, že u HIV pozitívnych hemofilikov, ktorí podstupujú súbežnú liečbu zidovudínom a ibuprofénom, je zvýšené riziko vzniku hemartróz a hematómov.

Probenecid a sulfinpyrazón

Lieky obsahujúce probenecid alebo sulfinpyrazón môžu spomaliť vylučovanie ibuprofenu.

Baklofén

Po nasadení ibuprofenu sa môže prejaviť toxicita baklofenu.

Pemetrexed

Vysoké dávky NSAID môžu zvýšiť koncentráciu pemetrexedu. U pacientov s mierne až stredne závažnou renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu od 45 do 79 ml/min.) by sa malo dva dni pred a dva dni po podaní pemetrexedu vylúčiť súbežné užívanie dexibuprofenu vo vysokých dávkach.

Alkohol

Nadmerná konzumácia alkoholu počas liečby NSAID môže zosilniť nežiaduce účinky na tráviaci trakt.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže nepriaznivo ovplyvňovať graviditu a/alebo embryofetálny vývin.

Údaje z epidemiologických štúdií poukazujú na zvýšené riziko potratu a malformácií srdca a gastroschízy po užívaní inhibítorov syntézy prostaglandínov v ranom štádiu gravidity. Absolútne riziko kardiovaskulárnych malformácií sa zvýšilo z menej ako 1 % na približne 1,5 %. Predpokladá sa, že riziko sa zvyšuje s dávkou a dĺžkou liečby.

Ukázalo sa, že v prípade zvierat podávanie inhibítorov syntézy prostaglandínov viedlo k zvýšeniu pre- a postimplantačných strát a k embryofetálnej letalite. Okrem toho bola u zvierat, ktoré dostávali počas organogenézy inhibítory syntézy prostaglandínov, hlásená zvýšená incidencia rôznych malformácií vrátane kardiovaskulárnych (pozri časť 5.3).

Od 20. týždňa tehotenstva môže užívanie lieku Ibolex spôsobiť oligohydramnión v dôsledku fetálnej renálnej dysfunkcie. Táto situácia sa môže vyskytnúť krátko po začatí liečby a zvyčajne je reverzibilná po ukončení liečby. Okrem toho boli hlásené prípady zúženia *ductus arteriosus* po liečbe v druhom trimestri, z ktorých väčšina ustúpila po ukončení liečby. Preto sa dexibuprofén nemá podávať počas prvého a druhého trimestra gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné.

Ak Ibolex užíva žena, ktorá sa snaží otehotnieť, alebo počas prvého a druhého trimestra gravidity, dávka by mala byť čo najnižšia a dĺžka liečby čo najkratšia.

Je potrebné zvážiť antenatálne sledovanie zamerané na oligohydramnión a zúženie *ductus arteriosus*, ak sa Ibolex užíva počas niekoľkých dní od 20. týždňa tehotenstva. Ak sa zistí oligohydramnión alebo zúženie *ductus arteriosus*, liečba Ibolexom sa má ukončiť.

Počas tretieho trimestra gravidity môžu všetky inhibítory syntézy prostaglandínov vystaviť plod:

- kardiopulmonálnej toxicite (predčasné zúženie/uzavretie *ductus arteriosus* a pľúcna hypertenzia),
- renálnej dysfunkcii (pozri vyššie);

matku a dieťa na konci tehotenstva môže vystaviť:

- možnému predĺženiu času krvácania, antiagregačnému účinku, ktorý sa môže vyskytnúť aj pri veľmi nízkych dávkach,
- inhibícii kontrakcií maternice vedúcich k oneskorenému alebo predĺženému pôrodu.

V dôsledku toho je Ibolex kontraindikovaný počas tretieho trimestra gravidity (pozri časť 4.3 a 5.3).

Dojčenie

Ibuprofén v malých množstvách prechádza do materského mlieka. Dojčenie počas užívania dexibuprofenu je možné pri nízkych dávkach a krátkodobej liečbe.

Fertilita

Liečivá, ktoré inhibujú cyklooxygenázu/syntézu prostaglandínov môžu reverzibilne poškodiť ženskú fertilitu, preto sa neodporúčajú ženám, ktoré sa snažia otehotniť. U žien, ktoré majú ťažkosti s otehotnením alebo sa u nich vyšetruje neplodnosť, je potrebné zvážiť ukončenie liečby dexibuprofénom.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Počas liečby dexibuprofénom sa môže zhoršiť reakčná schopnosť pacienta v prípade výskytu nežiaducich účinkov, ako sú závraty, únava, vertigo alebo poruchy zraku. Tento faktor je potrebné zohľadniť, keď sa vyžaduje zvýšená pozornosť, ako napr. v prípade vedenia vozidla alebo obsluhovania strojov. Pri jednorazovej dávke alebo krátkodobom užívaní dexibuprofenu nie sú potrebné žiadne osobitné opatrenia.

4.8 Nežiaduce účinky

a. Súhrn bezpečnostného profilu

Klinické skúsenosti ukázali, že riziko nežiaducich účinkov vyvolaných dexibuprofénom je do značnej miery porovnateľné s rizikom nežiaducich účinkov vyvolaných racemickým ibuprofénom, pozri aj časť 5.1.

Najčastejšie pozorované nežiaduce účinky sa týkajú gastrointestinálneho traktu. Môžu sa vyskytnúť peptické vredy, perforácia alebo krvácanie v gastrointestinálnom trakte, niekedy fatálne, najmä u starších pacientov (pozri časť 4.4).

Nežiaduce účinky väčšinou závisia od veľkosti dávky a interindividuálne sa líšia; riziko výskytu nežiaducich účinkov v gastrointestinálnom trakte závisí najmä od dávkovacieho rozmedzia trvania liečby.

V porovnaní s liečbou vysokými dávkami alebo dlhodobou liečbou, napr. v prípade pacientov s reumatickým ochorením, sa niektoré z nižšie uvedených nežiaducich účinkov vyskytujú pri maximálnej dennej dávke dexibuprofenu 600 mg menej často.

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	nedá sa odhadnúť na základe dostupných údajov

b. Zoznam nežiaducich účinkov

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Veľmi zriedkavé	Pri súbežnom užívaní NSAID bola zaznamenaná exacerbácia zápalov súvisiacich s infekciami (napr. nekrotizujúcej fasciitídy). ¹
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi zriedkavé	Poruchy krvotvorby (anémia, leukopénia, trombocytopénia, pancytopénia, agranulocytóza). ²
	Menej časté	Hypersenzitívne reakcie s výskytom vyrážok a svrbenia, ako aj astmatických záchvatov (s možným poklesom krvného tlaku). ³

Poruchy imunitného systému	Veľmi zriedkavé	Závažné generalizované hypersenzitívne reakcie. Môže k nim patriť edém tváre, opuch jazyka, opuch hrtana so zúžením dýchacích ciest, dýchavičnosť, tachykardia a pokles krvného tlaku, ako aj šok s ohrozením života. Zhoršenie astmy. ³
Psychické poruchy	Veľmi zriedkavé	Psychotické reakcie, depresia.
Poruchy nervového systému	Menej časté	Poruchy centrálného nervového systému, ako sú bolesť hlavy, závraty, ospalosť, agitácia, podráždenosť alebo únava.
	Veľmi zriedkavé	Aseptická meningitída. ¹
Poruchy oka	Menej časté	Poruchy zraku.
Poruchy ucha a labyrintu	Zriedkavé	Tinitus, v prípade dlhodobej liečby zhoršenie sluchu.
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi zriedkavé	Edém, palpitácie, zlyhanie srdca. ⁵
Poruchy ciev	Veľmi zriedkavé	Artérová hypertenzia, vaskulitída.
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Gastrointestinálne ťažkosti, ako napr. bolesti brucha, nauzea, dyspepsia, hnačka, flatulencia, zápcha, pyróza, vracanie a malé straty krvi v gastrointestinálnom trakte, ktoré môžu vo výnimočných prípadoch spôsobiť anémiu.
	Menej časté	Gastrointestinálne vredy, perforácia alebo krvácanie v gastrointestinálnom trakte, gastritída, ulcerózna stomatitída, exacerbácia kolitídy a Crohnovej choroby (pozri časť 4.4).
	Veľmi zriedkavé	Ezofagitída, pankreatitída, vznik priečných (diafragme podobných) membránových zúžení čreva.
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Kožné vyrážky.
	Veľmi zriedkavé	Multiformný erytém, alopecia, fotosenzitívne reakcie, bulózne reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, akútnej toxickej epidermálnej nekrolýzy (Lyellov syndróm).
	Neznáme	Lieková vyrážka s eozinofiliou a systémovými príznakmi (syndróm DRESS). Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP).
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi zriedkavé	Bronchospazmus (predovšetkým u astmatikov), exacerbácia astmy.
Poruchy obličiek a močových ciest	Zriedkavé	Poškodenie tkaniva obličiek (papilárna nekróza) a zvýšené koncentrácie močoviny v krvi; zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi.
	Veľmi zriedkavé	Tvorba edémov najmä u pacientov s artérovou hypertenziou alebo nedostatočnou funkciou obličiek, intersticiálna nefritída, nefrotický syndróm alebo zlyhanie obličiek. Pri dlhodobej liečbe je nutné pravidelne kontrolovať funkciu obličiek.
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zriedkavé	Poruchy pečenejších funkcií (zvyčajne reverzibilné).
	Veľmi zriedkavé	Dysfunkcia pečene, poškodenie pečene najmä pri dlhodobej liečbe, zlyhanie pečene, akútna hepatitída a žltáčka.

⁽¹⁻⁶⁾ Pozri časť c. (Popis vybraných nežiaducich účinkov) pre ďalšie informácie

c. Popis vybraných nežiaducich účinkov

¹ Popis infekcie a nákazy

Tento fakt môže súvisieť s mechanizmom účinku NSAID. Ak sa počas užívania Ibolexu objavia prejavy infekcie alebo sa zhoršia, pacient by mal okamžite vyhľadať lekára. Je totiž potrebné posúdiť, či je potrebná antiinfekčná/antibiotická liečba.

Vo výnimočných prípadoch môže dôjsť k výskytu závažných infekcií kože a komplikáciám mäkkých tkanív počas infekcie ovčimi kiahňami.

² Popis poruchy krvi a lymfatického systému

Prvými prejavmi hemopoetických porúch sú: horúčka, bolesť hrdla, povrchové vredy v ústach, príznaky podobné chrípke, nadmerné vyčerpanie, krvácanie z nosa a kože. Pacientovi sa má v týchto prípadoch odporučiť, aby okamžite prerušil užívanie lieku, aby sa vyhol samoliečbe analgetikami alebo antipyretikami a aby vyhľadal lekára.

³ Popis poruchy imunitného systému

Ak sa vyskytnú hypersenzitívne reakcie s kožnými vyrážkami a svrbením, ako aj záchvaty astmy, pacient má byť poučený, aby o tom okamžite informoval lekára a prestal užívať Ibolex. Ak sa vyskytnú akékoľvek závažné celkové príznaky hypersenzitívnej reakcie, ktoré by sa mohli prejaviť aj po prvej dávke, je potrebné vyhľadať okamžitú lekársku pomoc.

⁴ Popis aseptickéj meningitídy

Patogénny mechanizmus aseptickéj meningitídy vyvolanej liečivom nie je úplne pochopený. Dostupné údaje o aseptickéj meningitíde súvisiacej s NSAID však poukazujú na hypersenzitívnu reakciu (vzhľadom na časovú súvislosť s užitím liečiva a vymiznutie príznakov po prerušení liečby).

Za zmienku stojí, že jednotlivé prípady príznakov aseptickéj meningitídy (ako napr. stuhnutá šija, bolesť hlavy, nauzea, vracanie, horúčka alebo dezorientácia) boli počas liečby ibuprofénom rozpoznané u pacientov s existujúcimi autoimunitnými ochoreniami (ako sú systémový *lupus erythematosus* a zmiešaná choroba spojivových tkanív).

⁵ Popis poruchy srdca a srdcovej činnosti

Klinické štúdie naznačujú, že užívanie ibuprofenu, obzvlášť liečba vysokými dávkami (2 400 mg/deň), môže byť spojené s malým zvýšením rizika artériovej trombotickej príhody (napr. infarkt myokardu, cievná mozgová príhoda) (pozri časť 4.4). Údaje o riziku artériovej trombotickej príhody pri liečbe dexibuprofénom sú síce obmedzené, dá sa však dôvodne predpokladať, že riziko pri vysokých dávkach dexibuprofenu (1 200 mg/deň) bude podobné ako pri vysokých dávkach ibuprofenu (2 400 mg/deň).

⁶ Popis poruchy gastrointestinálneho traktu

Pacient má byť poučený, že v prípade relatívne závažnej bolesti v hornej časti brucha, melény alebo hematemézy musí okamžite ukončiť užívanie lieku a vyhľadať lekára.

d. 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

Dexibuprofén má nízku akútnu toxicitu a pacienti prežili podanie jednorazovej dávky až 54 g ibuprofenu (čo je porovnateľné s približne 27 g dexibuprofenu). Väčšina prípadov predávkovania bola asymptomatická. Riziko vzniku príznakov sa objavuje pri dávkach > 80 – 100 mg/kg ibuprofenu. Príznaky sa zvyčajne začnú prejavovať v priebehu štyroch hodín. Najčastejšie ide o mierne prejavy vrátane bolesti brucha, nauzey, vracania, letargie, ospalosti, bolesti hlavy, nystagmu, tinitu a ataxie. K zriedkavým mierne vážnym až vážnym príznakom patrí krvácanie v gastrointestinálnom trakte, nízky krvný tlak, hypotermia, metabolická acidóza, záchvaty, zhoršená funkcia obličiek, kóma, syndróm respiračnej tiesne u dospelých a prechodné epizódy apnoe (u veľmi malých detí po požití vysokých dávok). Pri vážnej otrave môže dôjsť k metabolickej acidóze.

Liečba je symptomatická a neexistuje žiadne špecifické antidotum. Pri množstvách, ktoré pravdepodobne nevyvolajú príznaky (menej než 50 mg/kg dexibuprofenu), je možné obsah zriediť vodou a minimalizovať tak podráždenie gastrointestinálneho traktu. V prípade požitia väčšieho množstva je vhodné podať aktívne uhlie.

Vyprázdnenie žalúdka vyvolaním vracania prichádza do úvahy iba v prípade, že sa dá uskutočniť v priebehu 60 minút od požitia. Gastrická laváž prichádza do úvahy iba v prípade, že pacient požil množstvo lieku, ktoré ho potenciálne ohrozuje na živote, pričom zákrok je možné vykonať v priebehu 60 minút od požitia. Osobitné opatrenia, ako sú forsírovaná diuréza, hemodialýza alebo hemoperfúzia, pravdepodobne nemajú význam vzhľadom na silnú väzbu dexibuprofenu na plazmatické proteíny.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

ATC kód: M01AE14

Dexibuprofén (= S(+)-ibuprofén) je farmakologicky aktívnym enantiomérom ibuprofenu a neselektívne NSAID. Získava sa diferenciálnou kryštalizáciou materského liečiva - ibuprofenu.

Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku sa považuje za dôsledok inhibície syntézy prostaglandínov. U človeka zmierňuje bolesť, zápal a horúčku a reverzibilne inhibuje agregáciu krvných doštičiek stimulovaných ADP a kolagénom.

Farmakodynamické účinky

Iborex obsahuje iba aktívny enantiomér S(+)-ibuprofén, zatiaľ čo perorálne podávaný racemický ibuprofén sa v tele objavuje v interindividuálne variabilnom množstve ako aktívny enantiomér S(+)-ibuprofén a v menšej miere ako neaktívny enantiomér (R-)-ibuprofén. Pri podávaní samotného S(+)-ibuprofenu je preto metabolizmus liečiva jednoduchší a v porovnaní s racemickým ibuprofenom sú pri podávaní Iborexu navyše dostatočne nižšie koncentrácie S(+) enantioméru v krvi. Nedochádza tak k nežiaducim účinkom (R-)-ibuprofenu vrátane účasti na metabolizme tukov a účinkov na gastrointestinálny trakt.

Čo sa týka bolesti svalov a kostí, ako aj zápalu, S(+)-ibuprofén vykazuje vyššiu rýchlosť prenikania do synoviálnej tekutiny.

Klinické štúdie (bridging studies) s cieľom porovnania účinnosti racemického ibuprofenu a dexibuprofenu pri osteoartróze s trvaním liečby 15 dní, pri bolestivej menštruácii vrátane bolestivých príznakov a pri bolesti zubov preukázali minimálne non-inferioritu dexibuprofenu v porovnaní s racemickým ibuprofenom pri odporúčanom pomere dávok 1:2. Štúdia ohľadom bolesti zubov tak preukázala, že v klinickej praxi zabezpečí 200 mg dexibuprofenu rovnakú účinnosť/želanú úľavu od bolesti ako 400 mg ibuprofenu.

Dexibuprofén vykazuje rýchly nástup účinku, ktorý sa začína v priebehu 30 minút.

Klinické štúdie ukázali, že profil nežiaducich účinkov dexibuprofenu je porovnateľný s ibuprofenom, aj keď cieľom väčšiny z týchto štúdií nebolo vypracovanie konkrétnych rozdielov v bezpečnosti ibuprofenu. V štúdiu so zaslepením skúšajúceho, ktorej sa zúčastnilo 483 pacientov (240 užívalo dexibuprofén a 243 ibuprofén; v oboch prípadoch v liekovej forme prášok na suspenziu) s trvaním liečby 2 týždne a s dávkou 400 mg dexibuprofenu alebo 800 mg ibuprofenu podávanou dvakrát denne, bol primárnym kritériom výskyt gastrointestinálnych (GI) príhod súvisiacich s liekom na jedného pacienta. Pri dexibuprofene došlo k výskytu 9 nežiaducich GI príhod u 9 pacientov (3,73 %), z čoho 8 (3,32 %) s liekom súviselo a jedna (0,41 %) s liekom nesúvisela. Pri ibuprofene došlo k výskytu 26 nežiaducich GI príhod u 23 pacientov (9,50 %), z čoho 19 (7,85 %) s liekom súviselo a štyri (1,65 %) s liekom nesúviseli. Porovnanie oboch skupín pomocou chí-kvadrát testu ukazuje výrazne nižší

podiel GI príhod súvisiacich s liekom v skupine užívajúcej dexibuprofén ($p = 0,032$) než v skupine užívajúcej racemický ibuprofén.

Experimentálne údaje poukazujú na to, že pri súbežnom podávaní môže ibuprofén kompetitívne inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu krvných doštičiek. Niektoré farmakodynamické štúdie ukazujú, že pri užití jednorazovej dávky ibuprofenu 400 mg do 8 hodín pred alebo do 30 minút po podaní kyseliny acetylsalicylovej s okamžitým uvoľňovaním (81 mg) bol účinok kyseliny acetylsalicylovej na tvorbu tromboxánu alebo na agregáciu krvných doštičiek menší. Napriek neistote ohľadom extrapolácie týchto údajov do klinickej praxe sa nedá vylúčiť možnosť, že pravidelné a dlhodobé užívanie ibuprofenu môže znížiť kardioprotektívny účinok nízkych dávok kyseliny acetylsalicylovej. Pri príležitostnom užívaní ibuprofenu sa nepredpokladajú žiadne klinicky relevantné účinky (pozri časť 4.5). Pre dexibuprofén síce nie sú dostupné žiadne údaje, môže sa však dôvodne predpokladať, že podobná interakcia existuje medzi dexibuprofénom (= S(+)-ibuprofén) (farmakologicky aktívny enantiomér ibuprofenu) a nízkymi dávkami kyseliny acetylsalicylovej.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Pri perorálnom podaní sa dexibuprofén rýchlo absorbuje predovšetkým z tenkého čreva. Maximálna plazmatická koncentrácia sa dosiahne približne dve hodiny po perorálnom podaní, čo je podobná hodnota ako pri konvenčných liekových formách s ibuprofénom.

Distribúcia

Naviazanie dexibuprofenu na plazmatické proteíny dosahuje hodnotu približne 99 %.

Biotransformácia

Po metabolickej transformácii v pečeni (hydroxylácia, karboxylácia) sa farmakologicky neaktívne metabolity úplne vylúčia, a to najmä cez obličky (90 %), ale aj žľou.

Eliminácia

Eliminačný polčas je 1,8 až 3,5 hodiny.

Podanie s jedlom

Podanie 400 mg dexibuprofenu spolu s jedlom s vysokým obsahom tuku oddiali čas dosiahnutia maximálnych koncentrácií (z 2,1 hodiny v prípade podania nalačno na 2,8 hodiny v prípade podania spolu s jedlom s vysokým obsahom tuku) a znížia sa maximálne plazmatické koncentrácie (z 20,6 na 18,1 $\mu\text{g/ml}$, čo je z klinického hľadiska nevýznamná zmena); účinok na rozsah absorpcie je však nulový.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek a pečene

Farmakokinetické štúdie s ibuprofénom u pacientov so zlyhávaním obličiek poukazujú na potrebu zníženia dávky. Opatrnosť sa vyžaduje aj v dôsledku inhibície syntézy prostaglandínov v obličkách (pozri časti 4.2 a 4.4).

Eliminácia dexibuprofenu je o niečo nižšia u pacientov s cirhózou pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie porovnávajúce (bridging studies) toxicitu po jednorazovom a opakovanom podávaní, reprodukčnú toxicitu a mutagenitu preukázali, že toxikologický profil dexibuprofenu je porovnateľný s profilom ibuprofenu a neodhalil žiadne osobitné toxikologické alebo karcinogénne riziko pre ľudí. Ibuprofén inhiboval ovuláciu u králikov a zhoršil implantáciu u rozličných druhov zvierat (králik, potkan, myš). Podávanie inhibítorov syntézy prostaglandínov vrátane ibuprofenu (väčšinou vo vyšších ako terapeutických dávkach) brezivým samiciam zvierat viedlo k zvýšeniu pre- a postimplantačných strát, k embryofetálnej letalite a k zvýšenému výskytu vrodených malformácií.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

hypromelóza
mikrokryštalická celulóza
vápenatá soľ karmelózy
bezvodý koloidný oxid kremičitý
mastenec

Filmový obal

hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
triacetín
mastenec
makrogol 6000

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10, 20, 30, 50, 60, 100 a 100x1 filmom obalených tabliet v priehľadných bezfarebných PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Veľkosti balenia:

10, 20, 30 a 50 filmom obalených tabliet – výdaj lieku nie je viazaný na lekársky predpis
60, 100 a 100x1 filmom obalených tabliet – výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Opella Healthcare Slovakia s.r.o.
Einsteinova 24
85101 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

29/0094/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 4. mája 2020

Dátum posledného predĺženia registrácie: 07. júla 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2023