

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ibuprofén Zentiva k.s. 400 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTTATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 400 mg ibuprofenu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.
Biele až takmer biele, okrúhle, filmom obalené tablety s priemerom 12 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatické ochorenia, ako sú artritické ochorenia (napr. reumatoidná artritída vrátane juvenilnej reumatoidnej artritídy), neartikulárne reumatické ochorenia, iné poškodenia svalov a kĺbov a poranenia mäkkých tkanív.

Ibuprofén Zentiva k.s. 400 mg sa odporúča dospelým a dospievajúcim s telesnou hmotnosťou 40 kg a vyššou (vo veku od 12 rokov).

Ibuprofén Zentiva k.s. 400 mg sa navyše používa na krátkodobú symptomatickú liečbu miernej až stredne silnej bolesti, migrény, primárnej dysmenorey a/alebo horúčky.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liečba sa má začať najnižšou očakávanou účinnou dávkou, ktorú je možné následne upraviť v závislosti od terapeutickej odpovede a akýchkoľvek nežiaducich účinkov.

Maximálna jednotlivá dávka nesmie presiahnuť 800 mg ibuprofenu pre dospelých a 600 mg ibuprofenu pre dospievajúcich.

Nežiaduce účinky možno minimalizovať podávaním najnižšej účinnej dávky počas čo najkratšej doby potrebnej na kontrolu príznakov (pozri časť 4.4).

Reumatické ochorenia

Pri dlhodobej liečbe reumatických ochorení má byť cieľom nízka udržiavacia dávka.

Dospelí:

Zvyčajná dávka je 400 mg - 600 mg 3-krát denne s odstupom najmenej 4 - 6 hodín. U niektorých pacientov môžu byť účinné udržiavacie dávky 600 mg - 1 200 mg denne. Pri akútnych a závažných

stavoch možno dávku zvýšiť na maximálne 2 400 mg rozdelenú do 3 dávok po 800 mg alebo 4 dávok po 600 mg.

Dospievajúci s telesnou hmotnosťou 40 kg a vyššou (starší ako 12 rokov):

Odporúčaná dávka je 20 mg/kg až maximálne 40 mg/kg telesnej hmotnosti denne s maximálnou dennou dávkou 2 400 mg rozdelenou do 3 - 4 dávok po 400 mg alebo 600 mg.

Mierna až stredne silná bolesť a akútna bolesť a horúčka súvisiaca s nachladnutím

Dospelí a dospievajúci s telesnou hmotnosťou 40 kg a vyššou (starší ako 12 rokov):

400 mg podaných ako jednorazová dávka alebo 3-krát denne s odstupom minimálne 4 - 6 hodín.

Dávkovanie pri migrénovej bolesti hlavy má byť: 400 mg podaných ako jednorazová dávka, v prípade potreby 400 mg s odstupom 4 - 6 hodín.

Maximálna denná dávka nesmie presiahnuť 1 200 mg.

Primárna dysmenorea

Dospelí a dospievajúci s telesnou hmotnosťou 40 kg a vyššou (starší ako 12 rokov):

400 mg 1 až 3-krát denne podľa potreby s odstupom minimálne 4 - 6 hodín. Liečba sa začína pri prvých prejavoch menštruačných problémov. Maximálna denná dávka nesmie presiahnuť 1 200 mg.

Pediatrická populácia

Dávka ibuprofenu u detí a dospievajúcich závisí od veku a telesnej hmotnosti pacienta.

Ibuprofén Zentiva k.s. 400 mg sa nemá používať u dospievajúcich s telesnou hmotnosťou menej ako 40 kg alebo u detí vo veku menej ako 12 rokov.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Nesteroidové protizápalové lieky (NSAID) sa majú používať so zvýšenou opatrnosťou u starších pacientov, ktorí sú náchylnejší na nežiaduce udalosti a majú zvýšené riziko potenciálne smrteľného gastrointestinálneho krvácania, ulcerácie alebo perforácie (pozri časť 4.4). Ak je liečba považovaná za nevyhnutnú, má sa použiť najnižšia dávka počas čo najkratšej doby potrebnej na kontrolu príznakov. Liečba sa má v pravidelných intervaloch prehodnocovať a má sa ukončiť, ak sa nepozoruje žiadny prínos alebo sa prejaví intolerancia.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek má byť dávka čo najnižšia užívaná počas čo najkratšej doby potrebnej na kontrolu príznakov a sledovanie renálnej funkcie. (Tento liek je kontraindikovaný u pacientov so závažným zlyhávaním obličiek, pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene má byť dávka čo najnižšia užívaná počas čo najkratšej doby potrebnej na kontrolu príznakov. (Tento liek je kontraindikovaný u pacientov so závažným zlyhávaním pečene, pozri časť 4.3).

Spôsob podávania

Tablety sa majú prehltnúť s pohárom vody.

Tablety sa nemajú drviť, žuť ani cmúľať, aby sa zabránilo podráždeniu žalúdka alebo hrdla.

Pacientom s citlivým žalúdkom sa odporúča, aby Ibuprofén Zentiva k.s. užili s jedlom.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- pacienti, u ktorých sa po podaní kyseliny acetylsalicylovej alebo iných nesteroidových protizápalových liekov (NSAID) prejavili reakcie z precitlivenosti (bronchospazmus, astma, rinitída, angioedém alebo urtikária),
- pacienti s poruchami zrážania krvi a so zvýšenou náchylnosťou ku krvácaniu,

- pacienti s aktívnym alebo rekurentným peptickým vredom alebo gastrointestinálnym krvácaním v anamnéze (dva alebo viac prípadov potvrdeného vredu alebo krvácania),
- pacienti s gastrointestinálnym krvácaním alebo perforáciou vo vzťahu k predchádzajúcej liečbe NSAID v anamnéze,
- závažné zlyhávanie pečene alebo závažné zlyhávanie obličiek,
- závažné zlyhávanie srdca (trieda IV NYHA),
- tretí trimester gravidity (pozri časť 4.6),
- pacienti so závažnou dehydratáciou (spôsobenou vracaním, hnačkou alebo nedostatočným príjmom tekutín).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Súbežné použitie ibuprofenu s NSAID, vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2, zvyšuje riziko nežiaducich reakcií a je potrebné sa mu vyhnúť.

Pacienti s astmou majú pred použitím ibuprofenu požiadať o radu svojho lekára (pozri nižšie).

Nežiaduce účinky sa môžu minimalizovať použitím najnižšej účinnej dávky počas čo najkratšieho obdobia, ktoré je potrebné na kontrolu symptómov (pozri nižšie gastrointestinálne a kardiovaskulárne riziká). Pacienti dlhodobo liečení NSAID majú byť pod pravidelným lekárskeym dohľadom kvôli sledovaniu nežiaducich udalostí.

Ibuprofén sa má podávať iba po dôkladnom zvážení pomeru prínosu a rizika pri nasledujúcich stavoch:

- systémový *lupus erythematosus* (SLE) alebo iné autoimunitné ochorenie,
- vrodená porucha metabolizmu porfyrínov (napr. akútna intermitentná porfýria),
- prvý a tretí trimester gravidity,
- dojčenie.

Osobitná pozornosť je potrebná v nasledujúcich prípadoch:

- gastrointestinálne poruchy vrátane chronického zápalového ochorenia čriev (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba),
- srdcová nedostatočnosť a hypertenzia,
- znížená funkcia obličiek,
- porucha funkcie pečene,
- poruchy zrážania krvi,
- alergie, senná nádcha, chronický opuch nosovej sliznice, adenoidy, chronická obštrukčná choroba dýchacích ciest alebo bronchiálna astma,
- krátko po väčšom chirurgickom zákroku.

Gastrointestinálne krvácanie, vedy a perforácia

Gastrointestinálne krvácanie, ulcerácia alebo perforácia, ktoré môžu byť fatálne, sú popísané pre všetky NSAID a môžu sa vyskytnúť kedykoľvek počas liečby, a to s varovnými príznakmi alebo bez nich a so závažnými gastrointestinálnymi príhodami v anamnéze alebo bez nich.

Riziko gastrointestinálneho krvácania, ulcerácie alebo perforácie sa zvyšuje so zvyšujúcou sa dávkou NSAID, u pacientov s vredmi v anamnéze, obzvlášť ak boli komplikované krvácaním alebo perforáciou (pozri časť 4.3) a u starších pacientov. U takýchto pacientov treba začať s najnižšou možnou dávkou. U týchto pacientov a tiež u pacientov vyžadujúcich súbežnú liečbu nízkymi dávkami kyseliny acetylsalicylovej alebo iných liekov zvyšujúcich gastrointestinálne riziko sa má zvážiť súbežné podávanie protektívnej liečby (napr. mizoprostol alebo inhibítory protónovej pumpy) (pozri časť 4.5).

Pacienti s gastrointestinálnou toxicitou v anamnéze, najmä starší pacienti, majú informovať o akýchkoľvek nezvyčajných abdominálnych príznakoch (najmä gastrointestinálnom krvácaní), obzvlášť na začiatku liečby.

Zvýšená opatnosť je potrebná u pacientov liečených súbežne liekmi, ktoré môžu zvyšovať riziko ulcerácie alebo krvácania, ako sú perorálne kortikosteroidy, antikoagulancia ako warfarín alebo heparín, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) alebo antiagregačné lieky, ako je kyselina acetylsalicylová (pozri časť 4.5).

Ak sa u pacienta liečeného ibuprofénom objaví gastrointestinálne krvácanie alebo ulcerácia, liečba sa má ukončiť.

NSAID sa majú podávať s opatnosťou pacientom s gastrointestinálnym ochorením v anamnéze (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba), pretože môže dôjsť k exacerbácii týchto ochorení (pozri časť 4.8).

Starší pacienti

Starší pacienti majú zvýšenú frekvenciu nežiaducich reakcií spôsobených užívaním NSAID najmä gastrointestinálne krvácanie a perforáciu, ktoré môžu byť fatálne (pozri časť 4.2).

Kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne účinky

U pacientov s hypertenziou a/alebo miernym až stredne závažným kongestívnym zlyhávaním srdca v anamnéze je potrebné príslušné sledovanie a odporúčanie, pretože v súvislosti s liečbou NSAID boli hlásené zadržiavanie tekutín, hypertenzia a edém.

Klinické skúšanie a epidemiologické údaje naznačujú, že používanie ibuprofenu, najmä vo vysokých dávkach (2 400 mg/deň) a počas dlhodobej liečby, môže byť spojené s malým zvýšeným rizikom artériových trombotických udalostí (napríklad infarkt myokardu alebo cievná mozgová príhoda). Epidemiologické štúdie celkovo nenaznačujú, že by nízke dávky ibuprofenu ($\leq 1\,200$ mg/deň) boli spojené so zvýšeným rizikom infarktu myokardu.

Pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, kongestívnym zlyhávaním srdca (triedy II – III NYHA), diagnostikovanou ischemickou chorobou srdca, ochorením periférnych artérií a/alebo cerebrovaskulárnym ochorením majú byť liečení ibuprofénom len po dôkladnom zvážení a má sa vyhnúť vysokým dávkam (2 400 mg/deň).

Pred začatím dlhodobej liečby pacientov s rizikovými faktormi pre vznik kardiovaskulárnych udalostí (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus a fajčenie) je potrebné dôsledné zváženie, najmä v prípade, že sú potrebné vysoké dávky ibuprofenu (2 400 mg/deň).

Kožné reakcie

Veľmi zriedkavo boli v súvislosti s liečbou NSAID hlásené závažné kožné reakcie, z ktorých niektoré boli fatálne, vrátane exfoliatívnej dermatitídy, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy (pozri časť 4.8). Týmito reakciami sú najviac ohrození pacienti na začiatku liečby, väčšina prípadov sa objaví v priebehu prvého mesiaca. V súvislosti s liekmi obsahujúcimi ibuprofén bola hlásená akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP). Pri prvých prejavoch výskytu vyrážky, lézií na sliznici alebo iných prejavoch hypersenzitivity sa liečba ibuprofénom má ukončiť.

Vo výnimočných prípadoch môžu byť ovčie kiahne spúšťačom závažných infekcií kože a mäkkých tkanív. Doposiaľ nemožno vylúčiť, že NSAID môžu prispieť k zhoršeniu týchto infekcií. Preto sa odporúča vyhnúť sa podávaniu ibuprofenu pri ovčích kiahňach.

Účinky na obličky

Ibuprofén môže spôsobiť retenciu sodíka, draslíka a tekutín u pacientov, ktorí predtým nemali poruchu obličiek, a to z dôvodu jeho účinku na perfúziu obličiek. To môže spôsobiť edém alebo dokonca viesť k srdcovej nedostatočnosti alebo hypertenzii u predisponovaných pacientov.

Tak ako pri iných NSAID, dlhodobé podávanie ibuprofenu zvieratám viedlo k renálnej papilárnej nekróze a iným patologickým renálnym zmenám. U ľudí boli hlásené prípady akútnej intersticiálnej nefritídy s hematúriou, proteinúriou a príležitostne nefrotický syndróm. Prípady renálnej toxicity sa

tiež pozorovali u pacientov, u ktorých majú prostaglandíny kompenzačnú úlohu pri udržiavaní renálnej perfúzie. Podávanie NSAID môže u týchto pacientov spôsobiť na dávke závislú redukciu tvorby prostaglandínov a následne redukciu prietoku krvi obličkami, čo môže urýchliť pozorovateľnú renálnu dekompenzáciu. Najväčšie riziko tejto reakcie je u pacientov s poruchou funkcie obličiek, zlyhávaním srdca, pečevnou dysfunkciou, u pacientov užívajúcich diuretiká a inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) a u starších pacientov. Po ukončení liečby NSAID sa zvyčajne obnoví stav pred liečbou.

Maskovanie symptómov primárnych infekcií

Ibuprofén Zentiva k.s. 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 Ibuprofén Zentiva k.s. podáva na zníženie horúčky alebo zmiernenie bolesti súvisiacej s infekciou, odporúča sa sledovanie infekcie. V podmienkach mimo nemocnice je potrebné, aby sa pacient obrátil na lekára, pokiaľ symptómy pretrvávajú alebo sa zhoršujú.

Ďalšie opatrenia

Veľmi zriedkavo boli pozorované závažné akútne reakcie z precitlivenosti (napr. anafylaktický šok). Pri prvých prejavoch reakcie z precitlivenosti po užití Ibuprofenu Zentiva k.s. sa musí liečba ukončiť. Nevyhnutné medicínske opatrenia v závislosti od príznakov musí nariadiť špecializovaný odborník.

Bronchospazmus, žihľavka alebo angioedém sa môžu vyskytnúť u pacientov, ktorí majú bronchiálnu astmu, chronickú rinitídu, sinusitídu, nosové polypy, adenoidy alebo alergické ochorenia (aj v anamnéze).

Bolesť hlavy sa môže zhoršiť dlhodobým užívaním liekov proti bolesti akéhokoľvek typu. Ak takýto stav nastal alebo je naň podozrenie, je potrebné vyhľadať lekársku pomoc a ukončiť užívanie lieku. Diagnóza bolesti hlavy z nadmerného užívania liekov sa má predpokladať u pacientov, ktorí majú často alebo denne bolesti hlavy napriek (alebo kvôli) pravidelnému užívaniu liekov proti bolesti hlavy.

Vo všeobecnosti časté užívanie liekov proti bolesti, najmä kombinácie viacerých analgetík, môže viesť k trvalému poškodeniu obličiek a riziku zlyhania obličiek (analgetická nefropatia). Toto riziko sa môže zvýšiť pri fyzickej námahe spojenjej so stratou soli a dehydratáciou. Preto sa jej má vyhnúť.

Počas liečby ibuprofénom boli u pacientov s existujúcimi autoimunitnými ochoreniami (ako je systémový *lupus erythematosus*, zmiešané ochorenie spojivového tkaniva) pozorované prípady s príznakmi aseptické meningitídy, ako je stuhnutosť krku, bolesť hlavy, nevoľnosť, vracanie, horúčka alebo dezorientácia.

Ibuprofén môže dočasne inhibovať agregáciu trombocytov a predĺžiť čas krvácania. Preto majú byť pacienti s poruchami zrážania krvi alebo s antikoagulačnou liečbou starostlivo sledovaní.

V prípade dlhodobej liečby ibuprofénom je potrebné pravidelne sledovať funkciu pečene a obličiek, ako aj krvný obraz, najmä u vysoko rizikových pacientov.

Súbežnej konzumácii alkoholu sa treba vyhnúť, keďže sa môžu zhoršiť nežiaduce účinky NSAID, najmä účinky na gastrointestinálny trakt alebo centrálny nervový systém.

Pacienti užívajúci ibuprofén majú hlásiť svojmu lekárovi prejavy alebo príznaky gastrointestinálnej ulcerácie alebo krvácania, rozmazané videnie alebo iné očné symptómy, kožnú vyrážku, prírastok hmotnosti alebo edém.

Pediatrická populácia

Existuje riziko poruchy funkcie obličiek u detí a dospievajúcich s dehydratáciou.

Ibuprofén Zentiva k.s. obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežnému užívaniu ibuprofenu a nasledujúcich látok sa má vyhnúť:

Kyselina acetylsalicylová v nízkych dávkach: Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu krvných doštičiek, keď sa podávajú súbežne. Obmedzené údaje a nejasnosti týkajúce sa extrapolácie údajov *ex vivo* do klinickej praxe však naznačujú, že pri pravidelnom používaní ibuprofenu nemožno urobiť jednoznačné závery, a pri príležitostnom užívaní ibuprofenu sa nepredpokladá žiadny klinicky relevantný účinok (pozri časť 5.1). Súbežné podávanie ibuprofenu a kyseliny acetylsalicylovej sa vo všeobecnosti neodporúča z dôvodu možného zvýšenia nežiaducich účinkov.

Iné NSAID, vrátane salicylátov: Súbežné podávanie rôznych NSAID môže zvýšiť riziko vzniku gastrointestinálnych vredov a krvácania kvôli synergickému účinku. Súbežnému podávaniu ibuprofenu a iných NSAID sa má preto vyhnúť (pozri časť 4.4).

Antikoagulantia: NSAID môžu zvyšovať účinky antikoagulantí, napr. warfarínu alebo heparínu (pozri časť 4.4). V prípade súbežnej liečby sa odporúča sledovať stav koagulácie.

Tiklopidín: NSAID sa nemajú kombinovať s tiklopidínom kvôli zvýšeniu rizika aditívneho účinku na inhibíciu funkcie krvných doštičiek.

Metotrexát: NSAID inhibujú tubulárnu sekréciu metotrexátu a môžu sa vyskytnúť určité metabolické interakcie vedúce k zníženiu klírensu metotrexátu. Preto sa pri liečbe vysokými dávkami metotrexátu má vždy vyhnúť predpisovaniu NSAID (pozri nižšie).

Srdcové glykozidy (napr. digoxín): NSAID môžu zhoršovať zlyhávanie srdca, znižovať glomerulárnu filtráciu a zvyšovať koncentráciu srdcových glykozidov v plazme. Odporúča sa sledovanie digoxínu v sére.

Mifepristón: NSAID môžu znížiť účinok mifepristónu, ak sa užijú 8 – 12 dní po podaní mifepristónu.

Deriváty sulfonylmočoviny: NSAID môžu zosilniť hypoglykemický účinok derivátov sulfonylmočoviny. V prípade súbežnej liečby sa odporúča sledovanie hladiny glukózy v krvi.

Zidovudín: Sú dôkazy o zvýšenom riziku hemartrózy a hematómu u HIV pozitívnych pacientov s hemofiliou, ktorí dostávajú súbežnú liečbu zidovudínom a ibuprofénom. Pri súbežnom podávaní zidovudínu a NSAID môže existovať zvýšené riziko hematotoxicity. Odporúča sa krvný obraz 1 - 2 týždne po začatí súbežného užívania.

Ibuprofén (rovnako ako iné NSAID) sa má užívať iba s opatrnosťou v kombinácii s nasledujúcimi liečivami:

Moklobemid: Zvyšuje účinok ibuprofenu.

Fenytoín, lítium: Súbežné užívanie ibuprofenu s liekmi obsahujúcimi fenytoín alebo lítium môže zvyšovať ich koncentráciu v sére. Je potrebné kontrolovať koncentráciu lítia v sére a odporúča sa kontrolovať koncentráciu fenytoínu v sére.

Diuretiká a antihypertenzíva: Diuretiká a inhibítory ACE môžu zvyšovať riziko nefrotoxicity NSAID. NSAID môžu znižovať účinok diuretík a iných antihypertenzív, vrátane inhibítorov ACE a betablokátorov. U pacientov so zníženou funkciou obličiek (napr. dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti so zníženou funkciou obličiek) môže súbežné používanie inhibítorov ACE a antagonistov angiotenzínu II s inhibítormi cyklooxygenázy viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek. Toto je zvyčajne reverzibilné. Preto sa takáto kombinácia má

používať s opatnosťou, najmä u starších pacientov. Pacientov je potrebné poučiť, aby pili dostatočné množstvo tekutín a má sa zväziť pravidelné sledovanie funkcie obličiek ihneď po začatí kombinovanej liečby. Súbežné podávanie ibuprofenu a draslík šetriacich diuretík alebo inhibítorov ACE môže viesť k hyperkaliémii. Je potrebné starostlivo sledovať hladinu draslíka.

Kaptopril: Experimentálne štúdie naznačujú, že ibuprofén bráni účinku kaptoprilu pri exkrécii sodíka.

Aminoglykozidy: NSAID môžu spomaliť elimináciu aminoglykozidov a zvýšiť ich toxicitu.

Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI): Zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4).

Cyklosporín: Riziko poškodenia obličiek cyklosporínom je zvýšené pri súbežnom podávaní určitých NSAID. Tento účinok nemožno vylúčiť ani pri kombinácii cyklosporínu a ibuprofenu.

Kolestyramín: Súbežná liečba kolestyramínom a ibuprofénom vedie k spomaleniu a zníženiu (o 25 %) absorpcie ibuprofenu. Liečivá majú byť podané aspoň v jednohodinovom odstupe.

Takrolimus: Zvýšené riziko nefrotoxicity.

Metotrexát: V súvislosti s liečbou nízkymi dávkami metotrexátu je potrebné brať do úvahy aj riziko novej interakcie medzi NSAID a metotrexátom, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Vždy, keď sa podáva kombinovaná liečba, je potrebné monitorovať funkciu obličiek. Je potrebné postupovať opatrne, ak sa NSAID aj metotrexát podávajú do 24 hodín, pretože plazmatické koncentrácie metotrexátu sa môžu zvýšiť, čo vedie k zvýšenej toxicite (pozri vyššie).

Ritonavir: Môže zvýšiť plazmatické koncentrácie NSAID.

Probenecid alebo sulfinpyrazón: Môžu spôsobiť oneskorenie vylučovania ibuprofenu. Urikozurický účinok týchto liečiv je znížený.

Chinolónové antibiotiká: Údaje u zvierat naznačujú, že NSAID môžu zvyšovať riziko kŕčov súvisiacich s chinolónovými antibiotikami. U pacientov užívajúcich NSAID a chinolóny môže byť zvýšené riziko vzniku kŕčov.

Kortikosteroidy: Zvýšené riziko gastrointestinálnej ulcerácie alebo krvácania (pozri časť 4.4).

Antiagregačné liečivá (napr. klopidogrel): Zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4).

Alkohol, bisfosfonáty a oxpentifylín (pentoxifylín): Môžu zhoršiť gastrointestinálne nežiaduce účinky a zvýšiť riziko krvácania a vredov.

Baklofén: Zvýšená toxicita baklofenu.

Inhibítory CYP2C9: Súbežné podávanie ibuprofenu s inhibítormi CYP2C9 môže zvýšiť expozíciu ibuprofenu (je substrátom CYP2C9). V štúdií s vorikonazolom a flukonazolom (inhibítory CYP2C9) sa preukázala zvýšená expozícia S(+)-ibuprofenu približne o 80 až 100 %. Má sa zväziť zníženie dávky ibuprofenu, ak sú súbežne podávané silné inhibítory CYP2C9, najmä ak je podaná vysoká dávka ibuprofenu s vorikonazolom alebo flukonazolom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Údaje z epidemiologických štúdií poukazujú na zvýšené riziko potratu, malformácií srdca a gastroschízy po užívaní inhibítorov syntézy prostaglandínov v začiatkoch gravidity. 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 podávanie inhibítorov syntézy prostaglandínov preukázalo zvýšenie pre- a postimplantačných strát a embryo-fetálnu letalitu. Navyše u zvierat, ktoré dostávali počas organogenézy inhibítory syntézy prostaglandínov, bola popísaná zvýšená incidencia rôznych malformácií, vrátane kardiovaskulárnych.

Od 20. týždňa tehotenstva môže užívanie ibuprofenu spôsobiť oligohydramnión v dôsledku poruchy funkcie obličiek plodu. Táto situácia sa môže objaviť krátko po začatí liečby a po jej ukončení je zvyčajne reverzibilná. Okrem toho boli po liečbe v druhom trimestri hlásené prípady zúženia *ductus arteriosus*, z ktorých väčšina ustúpila po ukončení liečby. Preto sa nemá ibuprofén podávať počas prvého a druhého trimestra gravidity pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Ak ibuprofén užíva žena, ktorá sa pokúša otehotnieť, alebo počas prvého a druhého trimestra tehotenstva, dávka má byť čo najnižšia a dĺžka liečby čo najkratšia. Po expozícii ibuprofenu počas niekoľkých dní od 20. gestačného týždňa sa má zvážiť predpôrodné monitorovanie zamerané na oligohydramnión a zúženie *ductus arteriosus*. Ak sa zistí oligohydramnión alebo zúženie *ductus arteriosus*, liečba ibuprofénom sa má ukončiť.

Počas tretieho trimestra tehotenstva môžu všetky inhibítory syntézy prostaglandínov spôsobiť u

- plodu:
 - kardiopulmonálnu toxicitu (predčasné zúženie/uzavretie *ductus arteriosus* a pulmonálnu hypertenziu),
 - renálnu dysfunkciu, ktorá môže progredovať do zlyhania obličiek s oligohydramniómom (pozri vyššie),
- matky a novorodenca na konci tehotenstva:
 - možné predĺženie času krvácania, antiagregačný účinok, ktorý sa môže vyskytnúť aj pri veľmi nízkych dávkach,
 - inhibíciu kontrakcií matrice, ktorá vedie k oneskorenému alebo predĺženému pôrodu.

V dôsledku toho je ibuprofén kontraindikovaný počas tretieho trimestra gravidity (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Ibuprofén sa vylučuje do materského mlieka, ale pri terapeutických dávkach počas krátkodobej liečby sa riziko vplyvu na dojča javí ako nepravdepodobné. Ak je však predpísaná dlhšia liečba, má sa zvážiť včasné odstavenie.

Fertilita

Existujú určité dôkazy, že liečivá, ktoré inhibujú cyklooxygenázu/syntézu prostaglandínov, môžu ovplyvnením ovulácie spôsobiť zníženie fertility u žien. Po ukončení liečby je tento stav reverzibilný (pozri časť 4.4). U žien, ktorým sa nedarí otehotnieť, alebo ktoré sú práve vyšetované kvôli neplodnosti, treba zvážiť ukončenie liečby ibuprofénom.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Keďže sa pri použití vyšších dávok ibuprofenu môžu vyskytnúť nežiaduce účinky na centrálny nervový systém, ako sú únava a závraty, môže byť v ojedinelých prípadoch znížená schopnosť reagovať a schopnosť aktívne sa zúčastňovať cestnej premávky a obsluhovať stroje. Platí to vo väčšej miere pri kombinácii s alkoholom.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie pozorované nežiaduce udalosti sú na úrovni gastrointestinálneho traktu. Môžu sa vyskytnúť peptické vredy, perforácia alebo gastrointestinálne krvácanie, niekedy fatálne, najmä u starších ľudí (pozri časť 4.4). Po podaní boli hlásené nevoľnosť, vracanie, hnačka, flatulencia, zápcha,

dyspepsia, bolesti brucha, meléna, hemateméza, ulcerózna stomatitída, zhoršenie kolitídy a Crohnovej choroby (pozri časť 4.4). Menej často sa pozorovala gastritída.

Nežiaduce účinky sú väčšinou závislé od dávky. Najmä riziko výskytu gastrointestinálneho krvácania je závislé od dávky a dĺžky liečby.

V nasledujúcej tabuľke sú zhrnuté nežiaduce reakcie na ibuprofén rozdelené do skupín podľa klasifikácie MedDRA s uvedením frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov):

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Veľmi zriedkavé	V súvislosti s podávaním NSAID bolo zaznamenané zhoršenie zápalov súvisiace s infekciou (napr. rozvoj nekrotizujúcej fasciitídy). Je to pravdepodobne spojené s mechanizmom účinku NSAID. V súvislosti s liečbou ibuprofénom boli hlásené príznaky aseptickkej meningitídy vrátane stuhnutia šije, bolesť hlavy, nevoľnosť, vracanie, horúčka alebo poruchy vedomia. Sú domnienky, že predispozíciu majú pacienti s autoimunitnými ochoreniami (systémový <i>lupus erythematosus</i> , zmiešané ochorenie spojivového tkaniva).
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi zriedkavé	Hematopoetické poruchy (anémia, leukopénia, trombocytopénia, pancytopénia, agranulocytóza). Prvé príznaky a prejavy môžu zahŕňať: horúčku, bolesť hrdla, povrchové vredy v ústnej dutine, príznaky podobné chrípke, nadmernú vyčerpanosť, nazálne a kožné krvácanie
	Neznáme	Neutropénia
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Reakcie z precitlivenosti, ako je žihľavka, pruritus, purpura a exantém, ako aj záchvaty astmy (s možným poklesom krvného tlaku)
	Zriedkavé	Syndróm <i>lupus erythematosus</i>
	Veľmi zriedkavé	Závažné reakcie precitlivenosti. Môžu sa prejaviť ako: opuch tváre, opuch jazyka, vnútorný opuch hrtana so zúžením dýchacích ciest, dýchavičnosť, tachykardia, pokles krvného tlaku až na hodnotu spôsobujúcu život ohrozujúci šok.
Psychické poruchy	Zriedkavé	Depresia, zmätenosť, halucinácie
	Veľmi zriedkavé	Psychotické reakcie
	Neznáme	Úzkosť
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy, somnolencia, vertigo, vyčerpanosť, agitácia, závrat, insomnia, podráždenosť
	Veľmi zriedkavé	Aseptická meningitída
	Neznáme	Neuritída optického nervu, parestézie
Poruchy oka	Menej časté	Poruchy videnia
	Zriedkavé	Toxická amblyopia
Poruchy ucha a labyrintu	Veľmi zriedkavé	Tinitus

	Neznáme	Strata sluchu
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Menej časté	Rinitída, bronchospazmus.
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Gastrointestinálne poruchy, ako pyróza, dyspepsia, bolesť brucha a nevoľnosť, vracanie, plynatosť, hnačka, zápcha
	Časté	Gastrointestinálne vredy, niekedy s krvácaním a perforáciou (pozri časť 4.4), skrytá strata krvi, ktorá môže viesť k anémii, meléna, hemateméza, ulcerózna stomatitída, kolitída, zhoršenie kolitídy a Crohnovej choroby, komplikácie divertikuly hrubého čreva (perforácia, fistula)
	Menej časté	Gastritída
	Veľmi zriedkavé	Ezofagitída, pankreatitída, tvorba intestinálnych striktúr
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi zriedkavé	Porucha funkcie pečene, poškodenie pečene, najmä v prípade dlhodobej liečby, zlyhanie pečene, akútna hepatitída, žltáčka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Fotosenzitivita, kožné vyrážky
	Veľmi zriedkavé	Závažné formy kožných reakcií (multiformný erytém, exfoliatívna dermatitída, bulózne reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxická epidermálna nekrolýza, alopecia, nekrotizujúca fasciitída). Vo výnimočných prípadoch sa môžu počas infekcie ovčích kiahní vyskytnúť závažné kožné infekcie a komplikácie mäkkých tkanív.
	Neznáme	Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (syndróm DRESS), akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP)
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	Opuch, najmä u pacientov s arteriovou hypertenziou alebo insuficienciou obličiek, nefrotický syndróm, intersticiálna nefritída, ktorá môže byť sprevádzaná zlyhaním obličiek
	Veľmi zriedkavé	Renálna papilárna nekróza pri dlhodobom používaní (pozri časť 4.4)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Neznáme	Malátnosť
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi zriedkavé	Palpitácie, zlyhanie srdca a infarkt myokardu, akútny pulmonálny edém, edém
Poruchy ciev	Veľmi zriedkavé	Hypertenzia, vaskulitída
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zriedkavé	Zvýšenie hladiny dusíka močoviny v krvi, sérových transamináz a alkalickej fosfatázy, zníženie hladiny hemoglobínu a hodnoty hematokritu, inhibícia agregácie krvných doštičiek, predĺžený čas krvácania, zníženie vápnika v sére, zvýšenie kyseliny močovej v sére

Údaje z klinických a epidemiologických štúdií poukazujú na možnosť, že liečba obzvlášť vysokými dávkami ibuprofenu (2 400 mg/deň) a dlhodobá liečba môže byť spojená s malým zvýšením rizika artériovej trombotickej príhody (napr. infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda) (pozri časť 4.4).

V súvislosti s liečbou NSAID boli hlásené edémy, hypertenzia a zlyhanie srdca.

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

Toxicita

Riziko príznakov pri dávkach > 80 – 100 mg/kg. Pri dávkach > 200 mg/kg existuje riziko závažných príznakov, hoci sú značné rozdiely medzi jednotlivcami. Dávka 560 mg/kg u dieťaťa vo veku 15 mesiacov spôsobila ťažkú intoxikáciu, 3,2 g u 6-ročného dieťaťa spôsobilo miernu až stredne ťažkú intoxikáciu, 2,8 – 4 g u 1,5-ročného dieťaťa a 6 g u 6-ročného dieťaťa spôsobilo ťažkú intoxikáciu aj po gastrickej laváži, 8 g u dospelého spôsobilo stredne ťažkú intoxikáciu a > 20 g u dospelého spôsobilo veľmi ťažkú intoxikáciu. 8 g podaných 16-ročnému postihlo obličky a 12 g v kombinácii s alkoholom podané dospelievajúcemu malo za následok akútnu tubulárnu nekrózu.

Príznaky

Prevažujúce príznaky sa týkajú gastrointestinálneho traktu, napr. nevoľnosť, bolesti brucha, vracanie (s možnými stopami krvi) a bolesť hlavy, tinitus, zmätenosť a nystagmus. Pri vysokých dávkach strata vedomia, kŕče (hlavne u detí). Bradykardia, pokles krvného tlaku. Metabolická acidóza, hypernatriémia, pôsobenie na obličky, hematúria. Možné účinky na pečeň. Príležitostne bola hlásená hypotermia a syndróm akútnej dychovej tiesne (ARDS).

Liečba

V prípade potreby gastrická laváž, aktívne uhlie. V prípade gastrointestinálnych problémov antacidá. V prípade hypotenzie intravenózne tekutiny a v prípade potreby inotropná podpora. Zabezpečiť sa má primeraná diuréza. Korekcia acidobázických a elektrolytových porúch. Iná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiflogistiká a antireumatiká, deriváty kyseliny propiónovej, ATC kód: M01AE01

Ibuprofén je NSAID, ktoré má protizápalový, analgetický a antipyretický účinok. Zvieracie modely pre bolesť a zápal naznačujú, že ibuprofén účinne inhibuje syntézu prostaglandínov. U ľudí ibuprofén zmierňuje bolesť spôsobenú zápalom, alebo s ním spojenú, opuch a horúčku. Ibuprofén vykazuje inhibičný účinok na syntézu prostaglandínov prostredníctvom inhibície aktivity cyklooxygenázy. Okrem toho má ibuprofén inhibičný účinok na ADP (adenozín-difosfát) alebo kolagénom stimulovanú agregáciu trombocytov.

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže pri súbežnom dávkovaní kompetitívne inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu trombocytov. Niektoré farmakodynamické štúdie preukázali, že pri jednej dávke ibuprofenu 400 mg užitého v priebehu 8 h pred alebo v priebehu 30 minút po užití dávky kyseliny acetylsalicylovej s okamžitým uvoľňovaním (81 mg) došlo k zníženému účinku kyseliny acetylsalicylovej na tvorbu tromboxánu alebo agregáciu trombocytov. Hoci existujú nejasnosti ohľadom extrapolácie týchto údajov do klinickej praxe, nedá sa vylúčiť možnosť, že pravidelné, dlhodobé používanie ibuprofenu môže znížiť kardioprotektívny účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej. V prípade príležitostného používania ibuprofenu sa žiaden klinicky relevantný účinok nepovažuje za pravdepodobný (pozri časť 4.5).

Ibuprofén inhibuje syntézu prostaglandínov v maternici, a tým znižuje vnútromaternicový pokojový a aktívny tlak, periodické kontrakcie maternice a množstvo prostaglandínov uvoľňovaných do obehu. Predpokladá sa, že tieto zmeny vysvetľujú zmiernenie menštruačných bolestí. Ibuprofén inhibuje syntézu prostaglandínov v obličkách, čo môže u rizikových pacientov viesť k obličkovej nedostatočnosti, zdržiavaniu tekutín a zlyhaniu srdca (pozri časť 4.3).

Prostaglandíny súvisia s ovuláciou, a preto použitie liekov inhibujúcich syntézu prostaglandínov môže mať vplyv na plodnosť žien (pozri časti 4.4, 4.6 a 5.3).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Ibuprofén sa rýchlo absorbuje z gastrointestinálneho traktu s biologickou dostupnosťou 80 – 90 %. Maximálnu koncentráciu v sére dosahuje 1 – 2 hodiny po podaní. Pri podaní spolu s jedlom boli maximálne sérové koncentrácie nižšie a dosiahli sa neskôr ako po užití nalačno. Príjem potravy však celkovú biologickú dostupnosť výrazne neovplyvňuje.

Distribúcia

Ibuprofén je značne (z 99 %) viazaný na plazmatické proteíny. Ibuprofén má malý distribučný objem v rozmedzí 0,12 – 0,2 l/kg u dospelých.

Biotransformácia

Ibuprofén sa rýchlo metabolizuje v pečeni prostredníctvom cytochrómu P450, najmä jeho formy CYP2C9, na 2 hlavné neaktívne metabolity, 2-hydroxyibuprofén a 3-karboxyibuprofén. Po perorálnom podaní sa o niečo menej ako 90 % perorálnej dávky ibuprofenu vylúči do moču ako oxidačné metabolity a ich glukuronidové konjugáty. Veľmi malá časť ibuprofenu sa do moču vylučuje v nezmenenej forme.

Eliminácia

Vylučovanie obličkami je rýchle a úplné. Eliminačný polčas ibuprofenu je približne 2 hodiny. Vylučovanie ibuprofenu je prakticky ukončené do 24 hodín po podaní poslednej dávky.

Osobitné skupiny pacientov:

Starší pacienti

Ak nie je prítomné poškodenie obličiek, existujú len malé, klinicky nevýznamné rozdiely vo farmakokinetickom profile a vo vylučovaní močom medzi mladými a staršími pacientmi.

Deti

Systémová expozícia ibuprofenu po podaní terapeutických dávok podľa hmotnosti (5 mg/kg až 10 mg/kg telesnej hmotnosti) u detí vo veku 1 rok alebo starších sa zdá byť porovnateľná s dospelými.

U detí od 3 mesiacov do 2,5 roka sa javí, že majú vyšší distribučný objem (l/kg) a klírens (l/kg/h) ibuprofenu ako deti vo veku od 2,5 do 12 rokov.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek boli zaznamenané vyššie koncentrácie neviazaného (S)-ibuprofenu a ďalej vyššie hodnoty AUC u (S)-ibuprofenu a zvýšené pomery enantiomérov AUC (S/R ratio) v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi.

U pacientov podstupujúcich dialýzu v terminálnom štádiu ochorenia obličiek bola stredná voľná frakcia ibuprofenu približne 3 % v porovnaní s 1 % u zdravých dobrovoľníkov. Závažná porucha funkcie obličiek môže viesť ku kumulácii metabolitov ibuprofenu. Významnosť tohto účinku nie je známa. Metabolity môžu byť odstránené hemodialýzou (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

Alkoholové poškodenie pečene spolu s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nevedlo k podstatným zmenám vo farmakokinetických parametroch.

U pacientov s cirhózou s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 6 – 10) liečených racemátom ibuprofenu bolo pozorované priemerne 2-násobné predĺženie polčasu a pomer enantiomérov AUC (S/R ratio) bol signifikantne nižší v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi, čo poukazuje na zhoršenie metabolickej inverzie (R)-ibuprofenu na aktívny (S)-enantiomér (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nie sú dostupné iné relevantné predklinické údaje hodnotenia bezpečnosti okrem tých, ktoré už boli popísané v tomto Súhrne charakteristických vlastností lieku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy
hypromelóza
kyselina stearová
koloidný bezvodý oxid kremičitý
stearát horečnatý

Obalová vrstva:

hypromelóza
makrogol
mastenec
oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tablety sú balené do PVC/Al blistrov.

Veľkosti balenia:

10, 12, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 50 filmom obalených tablet (výdaj lieku nie je viazaný na lekársky predpis);
100, 250 filmom obalených tablet (výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

29/0086/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. marca 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2023