

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Ibalgin Plus  
400 mg/100 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 400 mg ibuprofenu a 100 mg kofeínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.  
Biela, podlhovastá, filmom obalená tableta s veľkosťou 17,8 mm x 8,6 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Ibalgin Plus je indikovaný dospelým na krátkodobú symptomatickú liečbu akútnej stredne silnej bolesti, ako je bolesť zubov alebo bolesť hlavy (pozri časť 5.1).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Pri akútnej stredne silnej bolesti sa odporúča jednorazové podanie 400 mg ibuprofenu a 100 mg kofeínu. Podanie je možné zopakovať po 6 až 8 hodinách, avšak nesmie byť prekročená maximálna denná dávka 1 200 mg ibuprofenu a 300 mg kofeínu. Dĺžka liečby nemá presiahnuť 3 dni.

Ibalgin Plus sa neodporúča pri mierne bolestivých stavoch alebo ak liečba trvá dlhšie ako 3 dni. V týchto prípadoch sa má zvážiť liečba jedným liečivom použitím najnižšej účinnej dávky, napr. ibuprofén v dávke 200 mg.

Len na krátkodobé použitie.

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

Odporúča sa, aby pacienti s citlivým žalúdkom užívali Ibalgin Plus s jedlom.

##### Osobitné populácie

*Starší pacienti*

U starších pacientov sa neuskutočnili žiadne klinické štúdie, a preto nie je možné poskytnúť žiadne osobitné odporúčania týkajúce sa dávky. Vzhľadom na zvýšené riziko výskytu nežiaducich účinkov u starších pacientov po užití nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) a/alebo kofeínu (pozri časť 4.4) sa odporúča zvýšená opatrnosť.

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky, je však nutná opatrnosť (pozri časť 4.4.). (Pre pacientov so závažnou obličkovou nedostatočnosťou pozri časť 4.3).

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky, je však nutná opatrnosť (pozri časť 4.4.). (Pre pacientov so závažnou dysfunkciou pečene pozri časť 4.3).

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Ibalginu Plus u detí a dospelých do 18 rokov nebola doteraz stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tablety sa prehltávajú celé a zapíjajú sa pohárom vody.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Anamnéza hypersenzitívnych reakcií (napr. bronchospazmus, astma, rinitída, angioedém alebo žihľavka) v spojení s užívaním kyseliny acetylsalicylovej alebo iných nesteroidných protizápalových liekov (NSAID).
- Neobjasnené poruchy krvotvorby.
- Aktívny alebo recidivujúci alebo existujúci peptický vred/krvácenie (dve alebo viac rôznych epizód potvrdenej ulcerácie alebo krvácania).
- Anamnéza gastrointestinálneho krvácania alebo perforácie v súvislosti s predchádzajúcou liečbou NSAID.
- Cerebrovaskulárne alebo iné aktívne krvácanie.
- Závažné zlyhávanie srdca (trieda IV podľa NYHA).
- Závažné zlyhávanie pečene alebo obličiek.
- Tretí trimester tehotenstva (pozri časť 4.6).
- Ťažká dehydratácia (spôsobená vracaním, hnačkou alebo nedostatočným príjmom tekutín).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Nežiaduce účinky možno minimalizovať použitím najnižšej účinnej dávky počas čo najkratšej doby nevyhnutnej na kontrolu príznakov (pozri gastrointestinálne a kardiovaskulárne riziká nižšie).

Opatrnosť je nutná pri pacientoch s určitými stavmi, u ktorých môže dôjsť k zhoršeniu:

- systémového *lupus erythematosus* a zmiešaného ochorenia spojivového tkaniva - zvýšené riziko aseptické meningitídy (pozri časť 4.8)
- vrodenej poruchy metabolizmu porfyrínov (napr. akútna intermitentná porfýria)
- gastrointestinálnych porúch a chronických zápalových črevných ochorení (napr. ulcerózna kolitída, Crohnova choroba) (pozri časť 4.8)
- hypertenzie a/alebo poruchy funkcie srdca, pretože môže dôjsť k zhoršeniu funkcie obličiek (pozri časť 4.8)
- poruchy funkcie obličiek (pozri časť 4.8)
- dysfunkcie pečene (pozri časť 4.8)

- bezprostredne po veľkej operácii
- u pacientov s alergickou predispozíciou na iné látky, pretože môžu byť náchylní na vznik reakcií z precitlivenosti aj na ibuprofén
- u pacientov so sennou nádchou, nosovými polypmi alebo chronickou obštrukčnou chorobou pľúc, pretože u týchto pacientov je prítomné zvýšené riziko alergických reakcií. Tie sa môžu prejaviť ako astmatické záchvaty (tzv. analgetická astma), Quinckeho edém alebo žihľavka.

#### *Gastrointestinálne (GI) účinky*

Súbežné užitie Ibalginu Plus a NSAID, vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2, zvyšuje riziko nežiaducich účinkov (pozri časť 4.5) a je potrebné sa mu vyhnúť.

Gastrointestinálne krvácanie, ulcerácia alebo perforácia, ktoré môžu byť fatálne, boli hlásené pri všetkých NSAID kedykoľvek počas liečby, s varovnými príznakmi alebo bez nich a s výskytom alebo bez výskytu závažných GI príhod v anamnéze.

Ak u pacientov liečených ibuprofénom dôjde ku krvácaniu alebo ulcerácii v gastrointestinálnom trakte, odporúča sa liečbu ukončiť.

Riziko krvácania, ulcerácie alebo perforácie v gastrointestinálnom trakte sa zvyšuje so zvyšujúcimi sa dávkami NSAID, u pacientov s vredovým ochorením v anamnéze, najmä ak je komplikované krvácaním alebo perforáciou a u starších osôb. U týchto pacientov je potrebné začať liečbu najnižšou dostupnou dávkou. U týchto pacientov a tiež u pacientov vyžadujúcich súbežné podávanie nízkych dávok kyseliny acetylsalicylovej alebo iných liekov, ktoré pravdepodobne zvyšujú gastrointestinálne riziko (pozri časť 4.5), sa má zvážiť kombinovaná liečba použitím ochranných liekov (napr. mizoprostol alebo inhibítory protónovej pumpy).

Pacienti musia byť poučení, že majú ihneď vysadiť liek a poradiť sa s lekárom, ak sa u nich vyskytne silná bolesť v hornej časti brucha alebo meléna či hemateméza. Pacienti s GI toxicitou v anamnéze, najmä starší pacienti, majú byť vyzvaní, aby hlásili všetky neobvyklé brušné príznaky (najmä gastrointestinálne krvácanie) v začiatkových fázach liečby.

U pacientov súbežne užívajúcich lieky, ktoré by mohli zvýšiť riziko ulcerácie alebo krvácania, ako sú perorálne kortikosteroidy, antikoagulanciá, ako napr. warfarín, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu alebo antitrombotiká, ako je kyselina acetylsalicylová, je potrebná zvýšená opatrnosť (pozri časť 4.5).

NSAID by sa mali podávať s opatnosťou pacientom, ktorí majú v anamnéze GI ochorenia (napr. ulceróznou kolitídu, Crohnovu chorobu), pretože u nich môže dôjsť k zhoršeniu stavu (pozri časť 4.8).

#### *Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs)*

V súvislosti s používaním ibuprofenu boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs), zahŕňajúce exfoliatívnu dermatitídu, multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxickú epidermálnu nekrolýzu (TEN), reakciu s eozinofíliou a systémovými príznakmi (syndróm DRESS) a akútnu generalizovanú exantematóznou pustulózu (AGEP), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné (pozri časť 4.8). Väčšina týchto reakcií sa vyskytla počas prvého mesiaca.

Ak sa vyskytnú prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, liečba ibuprofénom sa má okamžite prerušiť a má sa zvážiť alternatívna liečba (podľa potreby).

#### *Maskovanie symptómov existujúcich infekcií*

Ibalgin Plus 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 Ibalgin Plus 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.

Počas ovčích kiahní sa odporúča vyhnúť sa užívaniu lieku Ibalgin Plus.

#### *Kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne účinky*

U pacientov s hypertenziou a/alebo zlyhávaním srdca v anamnéze je potrebná zvýšená opatrnosť, pretože v súvislosti s liečbou NSAID bola hlásená retencia tekutín, hypertenzia a výskyt opuchov.

Klinické štúdie naznačujú, že podanie ibuprofenu, najmä vo vysokých dávkach (2 400 mg/deň), môže byť spojené s mierne zvýšeným rizikom artériových trombotických príhod (napríklad infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody). Epidemiologické štúdie nenaznačujú zvýšené riziko artériových trombotických príhod pri podaní nízkych dávok ibuprofenu (napr.  $\leq 1\ 200$  mg /deň).

Pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, kongestívnym zlyhávaním srdca (NYHA II-III), preukázanou ischemickou chorobou srdca, ochorením periférnych ciev a/alebo cerebrovaskulárnym ochorením majú byť liečení ibuprofénom iba po starostlivom zvážení a mali by sa vyvarovať vysokým dávkam (2 400 mg/deň).

Starostlivé zváženie je potrebné aj pred začatím dlhodobej liečby u pacientov s rizikovými faktormi vzniku kardiovaskulárnej príhody (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie), najmä ak je nutné podávanie vysokých dávok ibuprofenu (2 400 mg/deň).

U pacientov liečených Ibalginom Plus sa hlásili prípady Kounisovho syndrómu. Kounisov syndróm sa definuje ako sekundárne kardiovaskulárne príznaky pri alergickej reakcii alebo reakcii z precitlivenosti spojené so zúžením koronárnych ciev, čo môže viesť k infarktu myokardu.

#### *Hypersenzitivita*

Ťažké akútne reakcie z precitlivenosti (napr. anafylaktický šok) sa vyskytujú veľmi zriedkavo. Pri výskyte prvých prejavov reakcie z precitlivenosti (napr. edém tváre, angioedém, dýchavičnosť, tachykardia, pokles krvného tlaku, anafylaktický šok) po užití Ibalginu Plus musí byť liečba prerušená. Pacienta je potrebné poučiť, že má ihneď vyhľadať lekársku pomoc.

#### *Účinky na pečeňové, obličkové a krvné parametre*

Ibuprofén môže dočasne inhibovať funkciu krvných doštičiek (agregáciu trombocytov). Pacienti s poruchami krvných doštičiek by sa preto mali starostlivo sledovať.

V prípade dlhodobej liečby ibuprofénom je potrebné pravidelne kontrolovať funkciu pečene a obličiek a krvné parametre. Prvými prejavmi hematopoetických porúch môžu byť horúčka, bolesť v krku, povrchové rany v ústach, príznaky podobné chrípke, nadmerná únava, krvácanie z nosa a krvácanie kože.

Všeobecne možno konštatovať, že pravidelné užívanie analgetík, a najmä kombinácie rôznych liečiv s analgetickými účinkami, môže všeobecne viesť k trvalému poškodeniu obličiek s rizikom zlyhania obličiek (analgetická nefropatia). Toto riziko môže byť zvýšené pri fyzickej námahe spojené so stratou solí a dehydratáciou. Preto je potrebné vyhýbať sa pravidelnému užívaniu analgetík.

#### *Dlhodobé užívanie analgetík*

Dlhodobé užívanie analgetík akéhokoľvek typu na bolesti hlavy môže viesť k ich zhoršeniu. Ak sa táto situácia vyskytne alebo ak existuje na ňu podozrenie, je potrebné vyhľadať lekársku pomoc a liečba by sa mala prerušiť. U pacientov, ktorí sa sťažujú na časté alebo každodenné bolesti hlavy, napriek (alebo kvôli) pravidelnému užívaniu liekov na bolesť hlavy, je potrebné zvážiť možnosť bolesti hlavy z nadmerného užívania liekov (medication overuse headache, MOH).

#### *Súbežná konzumácia alkoholu*

Pri súbežnej konzumácii alkoholu sa môžu pri užívaní NSAID vyskytnúť zvýšené nežiaduce účinky súvisiace s liečivom, najmä nežiaduce účinky týkajúce sa gastrointestinálneho traktu alebo centrálného nervového systému.

#### *Oftalmologické účinky*

Pacienti, ktorí počas liečby ibuprofénom hlásia očné poruchy, by mali liečbu prerušiť a podstúpiť očné vyšetrenie.

#### *Kofeín*

Pri užívaní tohto lieku by sa malo zabrániť nadmernému príjmu kofeínu (napr. káva, čaj, potraviny, iné lieky a nápoje) (pozri časť 4.9).

Opatrnosť je potrebná pri užívaní kofeínu u pacientov s hypertyreózou (riziko nežiaducich účinkov kofeínu) alebo arytmiami.

#### Osobitné populácie

U starších pacientov existuje zvýšené riziko nežiaducich účinkov NSAID, najmä krvácania do GI traktu a perforácie, ktoré môžu byť fatálne.

U pacientov so zlyhávaním srdca, u pacientov s chronickou poruchou funkcie obličiek alebo pečene, u pacientov užívajúcich diuretiká, u pacientov s hypovolémiou v dôsledku veľkého chirurgického zákroku a najmä u starších pacientov, je potrebné starostlivé sledovanie výdaja moču a funkcie obličiek, najmä v začiatkových fázach liečby.

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

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

<b>Súbežné užitie ibuprofenu s nasledujúcimi liekmi:</b>	<b>Možné účinky:</b>
Iné NSAID, vrátane salicylátov:	Súbežné podanie niekoľkých NSAID môže zvýšiť riziko gastrointestinálnych vredov a krvácania v dôsledku synergického účinku. Preto je potrebné sa vyhnúť súbežnému užitiu ibuprofenu s inými NSAID (pozri časť 4.4).
Digoxín:	Súbežné užívanie ibuprofenu s liekmi obsahujúcimi digoxín môže zvýšiť sérové hladiny týchto liekov. Kontrola sérových hladín digoxínu nie je potrebná, ak sa užíva v súlade s odporúčaním (maximálne počas 3 dní).
Kortikosteroidy:	Kortikosteroidy môžu zvyšovať riziko nežiaducich účinkov, najmä v gastrointestinálnom trakte (napr. gastrointestinálne ulcerácie alebo krvácanie) (pozri časť 4.4).
Antitrombotiká:	Zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4).
Kyselina acetylsalicylová:	Súbežné podanie ibuprofenu a kyseliny acetylsalicylovej sa všeobecne neodporúča z dôvodu možného zvýšenia nežiaducich účinkov.

	<p>Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže kompetitívne inhibovať účinok nízkych dávok kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu trombocytov, ak sú obe liečivá podávané súbežne. Vzhľadom na neistotu extrapolácie týchto údajov do klinickej praxe nemožno vylúčiť možnosť, že pravidelné a dlhodobé užívanie ibuprofenu môže znižovať kardioprotektívny účinok kyseliny acetylsalicylovej podávanej v nízkych dávkach. V prípade občasného užívania ibuprofenu sa nepredpokladá žiadny klinicky relevantný účinok (pozri časť 5.1).</p>
Antikoagulanciá:	<p>NSAID môžu zosilniť účinok antikoagulancií (pozri časť 4.4).</p>
Fenytoín:	<p>Súbežné užívanie ibuprofenu s liekmi obsahujúcimi fenytoín môže zvýšiť sérové hladiny týchto liekov. Kontrola sérových hladín fenytoínu nie je potrebná, ak sa užíva v súlade s odporúčaním (maximálne počas 3 dní).</p>
Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI):	<p>Zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4).</p>
Lítium:	<p>Súbežné užívanie ibuprofenu s liekmi obsahujúcimi lítium môže zvýšiť sérové hladiny týchto liekov. Kontrola sérových hladín lítia nie je potrebná, ak sa užíva v súlade s odporúčaním (maximálne počas 3 dní).</p>
Probenecid a sulfinpyrazón:	<p>Lieky, ktoré obsahujú probenecid alebo sulfinpyrazón, môžu predĺžiť vylučovanie ibuprofenu.</p>
Diuretiká, inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE), betablokátory a antagonisty angiotenzínu II:	<p>NSAID môžu znižovať účinok diuretik a ďalších antihypertenzív. U niektorých pacientov so zhoršenou funkciou obličiek (napr. dehydratovaní alebo starší pacienti so zhoršenou funkciou obličiek) môže súbežné podanie inhibítora ACE, betablokátorov alebo antagonistov angiotenzínu II a liekov, ktoré inhibujú cyklooxygenázu, viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. Preto by kombinácia mala byť podávaná s opatrnosťou, najmä u starších osôb. Pacienti by mali byť náležite hydratovaní a má sa zväziť monitorovanie funkcie obličiek po začatí súbežnej liečby a následne v pravidelných intervaloch.</p>
Draslík šetriace diuretiká:	<p>Súbežné podanie ibuprofenu a draslík šetriacich diuretik môže viesť k hyperkaliémii. Odporúča sa kontrola sérových hladín draslíka.</p>
Metotrexát:	<p>Podanie ibuprofenu do 24 hodín pred alebo po podaní metotrexátu môže viesť k zvýšeným koncentráciám metotrexátu a k zvýšeniu jeho toxického účinku.</p>
Cyklosporín:	<p>Riziko poškodenia obličiek v dôsledku podávania cyklosporínu sa zvyšuje pri súbežnom podaní niektorých nesteroidných protizápalových liekov. Tento účinok môže platiť aj pre kombináciu cyklosporínu s ibuprofénom.</p>

Takrolimus:	Riziko nefrotoxicity sa zvyšuje, ak sa oba lieky podávajú súbežne.
Zidovudín:	U HIV (+) hemofilikov, ktorí sú súbežne liečení zidovudínom a ibuprofénom, je preukázané zvýšené riziko hemartróz a hematómov.
Deriváty sulfonylmočoviny:	Klinické štúdie preukázali interakcie medzi nesteroidnými protizápalovými liekmi a antidiabetikami (deriváty sulfonylmočoviny). Aj keď neboli popísané žiadne interakcie medzi ibuprofénom a derivátmi sulfonylmočoviny, pri súbežnom podávaní sa preventívne odporúča kontrolovať glykémiu.
Chinolónové antibiotiká:	Údaje na zvieratách naznačujú, že NSAID môžu zvyšovať riziko kŕčov spojených s chinolónovými antibiotikami. U pacientov súbežne užívajúcich NSAID a chinolóny môže byť zvýšené riziko vzniku kŕčov.
Inhibítory CYP2C9:	Súbežné podanie ibuprofenu s inhibítormi CYP2C9 môže zvýšiť expozíciu ibuprofenu (substrát CYP2C9). V štúdií s vorikonazolom a flukonazolom (inhibítory CYP2C9) bola preukázaná zvýšená expozícia S (+) - ibuprofenu približne o 80 až 100%. Ak sú súbežne podávané silné inhibítory CYP2C9, najmä ak sú podávané vysoké dávky ibuprofenu (2 400 mg/deň) s vorikonazolom alebo flukonazolom, je potrebné zvážiť zníženie dávky ibuprofenu.
Mifepristón:	NSAID by sa nemali užívať 8 až 12 dní po podaní mifepristónu, pretože NSAID môžu znižovať účinok mifepristónu.
Ginkgo biloba:	Môže zvýšiť riziko krvácania.

<b>Súbežné použitie kofeínu s nasledujúcimi liekmi:</b>	<b>Možné účinky:</b>
Barbituráty, antihistaminiká a ďalšie lieky so sedatívnym účinkom:	Kofeín môže antagonizovať sedatívny účinok.
Barbituráty a fajčenie:	Zvyšujú metabolizmus kofeínu v pečeni.
Sympatomimetiká, tyroxín a ďalšie lieky s tachykardickým účinkom:	Súbežné podanie môže zvýšiť tachykardický účinok.
Perorálne kontraceptíva, cimetidín, fluvoxamín a disulfiram:	Súbežné podanie znižuje metabolizmus kofeínu v pečeni.
Teofylín:	Kofeín znižuje vylučovanie teofylínu.
Chinolónové antibiotiká:	Súbežné podanie môže predĺžiť vylučovanie kofeínu.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Gravidita

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže nepriaznivo ovplyvniť tehotenstvo a/alebo vývin embrya alebo plodu. Údaje z epidemiologických štúdií poukazujú na zvýšené riziko potratov, malformácií srdca a gastroschízy po použití inhibítorov syntézy prostaglandínov na začiatku tehotenstva. Absolútne riziko kardiovaskulárnych malformácií bolo zvýšené z menej ako 1% na približne 1,5%. Predpokladá sa, že riziko sa zvyšuje s dávkou a dĺžkou liečby.

U zvierat bolo preukázané, že podávanie inhibítora syntézy prostaglandínov vedie k zvýšeniu predimplantačných a postimplantačných strát a embryofetálnej letalite. U zvierat, ktorým bol podaný inhibítor syntézy prostaglandínov počas obdobia organogenézy, bol hlásený zvýšený výskyt rôznych malformácií, vrátane kardiovaskulárnych malformácií.

Od 20. týždňa tehotenstva môže užívanie lieku Ibalgin Plus spôsobiť oligohydramnión v dôsledku fetálnej renálnej dysfunkcie. Táto situácia sa môže vyskytnúť krátko po začatí liečby a po jej ukončení je zvyčajne reverzibilná. Okrem toho boli hlásené prípady zúženia *ductus arteriosus* po liečbe v druhom trimestri, z ktorých väčšina ustúpila po ukončení liečby. Preto sa ibuprofén nemá podávať počas prvého a druhého trimestra gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Ak Ibalgin Plus užíva žena, ktorá sa snaží otehotnieť, alebo počas prvého a druhého trimestra gravidity, dávka má byť čo najnižšia a dĺžka liečby čo najkratšia. Je potrebné zvážiť antenátálne sledovanie zamerané na oligohydramnión a zúženie *ductus arteriosus*, ak sa Ibalgin Plus užíva počas niekoľkých dní od 20. týždňa tehotenstva. Ak sa zistí oligohydramnión alebo zúženie *ductus arteriosus*, liečba liekom Ibalgin Plus 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 novorodenca na konci tehotenstva:

- možnému predĺženiu doby krvácania, antiagregačnému účinku, ktorý sa môže vyskytnúť aj pri veľmi nízkych dávkach.
- inhibícii kontrakcií uteru, ktoré vedú k oneskorenému alebo predĺženému pôrodu.

Ibalgin Plus je preto kontraindikovaný počas tretieho trimestra gravidity (pozri časť 4.3 and 5.3).

Existujú dôkazy, že dlhodobý príjem veľkého množstva kofeínu môže u tehotných žien viesť k spontánnemu potratu alebo k predčasnému pôrodu. Predklinické štúdie preukázali reprodukčnú toxicitu pri veľmi vysokých dávkach.

#### Dojčenie

Ibuprofén a jeho metabolity môžu prechádzať do materského mlieka v nízkych koncentráciách. Doteraz nie sú známe žiadne škodlivé účinky na dojčatá. Pri krátkodobej liečbe pri použití odporúčanej dávky (pozri časť 4.2) preto prerušenie dojčenia všeobecne nie je nutné.

Kofeín prechádza do materského mlieka a môže ovplyvniť stav a správanie dojčeného dieťaťa. Bola popísaná podráždenosť a zlý spánok u dojčiat. Dojčiace matky by preto mali užívať Ibalgin Plus iba v nevyhnutných prípadoch.

#### Fertilita

Existujú dôkazy, že lieky, ktoré inhibujú cyklooxygenázu/syntézu prostaglandínov, môžu u žien svojim účinkom na ovuláciu narušiť plodnosť. Tento účinok je reverzibilný po ukončení liečby.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**



Vzhľadom na to, že pri užívaní Ibalginu Plus vo vysokých dávkach sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky na centrálny nervový systém, ako sú únava, závraty a poruchy zraku, môže dôjsť v ojedinelých prípadoch ku zníženiu schopnosti reagovať a schopnosti viesť a obsluhovať stroje. To platí vo väčšej miere v kombinácii s alkoholom.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Zoznam nasledujúcich nežiaducich účinkov zahŕňa všetky nežiaduce účinky, ktoré sa môžu objaviť pri liečbe ibuprofénom, vrátane nežiaducich účinkov, ktoré sa vyskytujú pri dlhodobej liečbe vysokými dávkami u pacientov s reumatizmom.

Pri nasledujúcich nežiaducich účinkoch je potrebné vziať do úvahy, že sú prevažne závislé od dávky a vykazujú rozdiely medzi jednotlivými užívateľmi.

Pri liekoch obsahujúcich ibuprofén sú najčastejšie pozorované nežiaduce účinky gastrointestinálnej povahy. Môžu sa objaviť peptické vredy, perforácia alebo gastrointestinálne krvácanie, niekedy fatálne, najmä u starších osôb (pozri časť 4.4). Po podaní bola hlásená nevoľnosť, vracanie, hnačka, plynatosť, zápcha, dyspepsia, bolesť brucha, meléna, hemateméza, ulcerózna stomatitída, exacerbácia kolitídy a Crohnovej choroby (pozri časť 4.4). Menej často bola pozorovaná gastritída. Najmä riziko výskytu gastrointestinálneho krvácania závisí od rozsahu dávok a dĺžky užívania.

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

Klinické štúdie naznačujú, že podanie ibuprofenu, najmä vo vysokých dávkach (2 400 mg/deň), môže byť spojené s malým zvýšením rizika artériovej trombotickej príhody (napríklad infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody) (pozri časť 4.4).

V jednej klinickej štúdii, ktorá skúmala účinok Ibalginu Plus na bolesť po extrakcii viacerých stoličiek, bola hlásená frekvencia výskytu alveolárnej osteitídy 2,8 % a aftóznej stomatitídy 1,4 %.

Pacientov je potrebné poučiť, že v prípade závažného nežiaduceho účinku majú ihneď prerušiť užívanie Ibalginu Plus a poradiť sa s lekárom.

Nežiaduce účinky uvedené nižšie sú rozdelené do skupín podľa terminológie 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 ( $< 1/10\ 000$ ); neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia výskytu	Nežiaduci účinok
<b>Infekcie a nákazy</b>	veľmi zriedkavé	Exacerbácia zápalov spojených s infekciou (napr. vznik nekrotizujúcej fasciitídy). <sup>2</sup> Príznaky aseptické meningitídy (stuhnutosť krku, bolesť hlavy, nevoľnosť, vracanie, horúčka alebo dezorientácia), najmä u pacientov s už existujúcimi autoimunitnými ochoreniami (SLE, zmiešané ochorenie spojivového tkaniva). <sup>2</sup>
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	veľmi zriedkavé	Poruchy krvotvorby (anémia, leukopénia, trombocytopénia, pancytopénia, agranulocytóza). <sup>2</sup>
<b>Poruchy imunitného systému</b>	menej časté	Reakcie z precitlivenosti s kožnými vyrážkami a svrbením, astmatické záchvaty (s poklesom krvného tlaku). <sup>2</sup>

	veľmi zriedkavé	Závažné generalizované reakcie z precitlivenosti, možné prejavy sú edém tváre, angioedém, dýchavičnosť, tachykardia, pokles krvného tlaku, anafylaktický šok. <sup>2</sup>
<b>Psychiatrické poruchy</b>	menej časté	Psychotické reakcie <sup>1,2</sup>
	veľmi zriedkavé	Depresia <sup>2</sup>
<b>Poruchy nervového systému</b>	časté	Závraty <sup>1,2</sup> , nespavosť (insomnia) <sup>1,2,3</sup> , bolesť hlavy <sup>4</sup>
	menej časté	Poruchy centrálného nervového systému, ako sú agitácia <sup>2</sup> , podráždenosť alebo únava <sup>2</sup>
	neznáme	Tremor <sup>3</sup>
<b>Poruchy oka</b>	menej časté	Poruchy videnia. <sup>2</sup> V takom prípade by malo byť užívanie Ibalginu Plus prerušené a malo by byť vykonané očné vyšetrenie.
<b>Poruchy ucha a labiryntu</b>	zriedkavé	Tinitus <sup>2</sup> , zhoršenie sluchu <sup>2</sup>
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	menej časté	Palpitácie <sup>1,2</sup>
	veľmi zriedkavé	Zlyhanie srdca <sup>2</sup> , infarkt myokardu <sup>2</sup>
	neznáme	Tachykardia <sup>3</sup> , Kounisov syndróm
<b>Poruchy ciev</b>	veľmi zriedkavé	Artérová hypertenzia <sup>2</sup> , vaskulitída
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	časté	Gastrointestinálne problémy <sup>2,3</sup> ako je pyróza <sup>2</sup> , bolesť brucha <sup>2</sup> , nauzea <sup>1,2</sup> , vracanie <sup>2</sup> , flatulencia <sup>2</sup> , hnačka <sup>2</sup> , zápcha <sup>2</sup> , mierna strata krvi v gastrointestinálnom trakte, v zriedkavých prípadoch vedúca k anémii <sup>2</sup>
	menej časté	Gastrointestinálne vredy potenciálne s krvácaním a/alebo perforáciou, meléna, hemateméza, ulcerózna stomatitída, exacerbácia kolitídy a Crohnovej choroby, gastritída (pozri časť 4.4) <sup>2</sup>
	veľmi zriedkavé	Ezofagitída <sup>2</sup> , pankreatitída <sup>2</sup> , tvorba črevnej diafragmatickej striktúry <sup>2</sup>
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	veľmi zriedkavé	Pečeňová dysfunkcia, poškodenie pečene, najmä pri dlhodobej liečbe, zlyhanie pečene, akútna hepatitída. <sup>2</sup>
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	veľmi zriedkavé	Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs) (vrátane multiformného erytému, exfoliatívnej dermatitídy, Stevensov-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy, alopecia, ťažké kožné infekcie, komplikácie v oblasti mäkkých tkanív pri infekcii varicelou. <sup>2</sup>
	neznáme	Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS syndróm) Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP) Fotosenzitívne reakcie
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	zriedkavé	Poškodenie renálneho tkaniva (papilárna nekróza), zvýšená koncentrácia kyseliny močovej v krvi, zvýšená koncentrácia močoviny v krvi. <sup>2</sup>
	veľmi zriedkavé	Edémy (najmä u pacientov s artérovou hypertenziou alebo obličiek), nefrotický syndróm, intersticiálna nefritída, akútna renálna insuficiencia. <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Identifikované nežiaduce účinky pozorované pri kombinovanej liečbe ibuprofénom a kofeínom  
<sup>2</sup>Identifikované nežiaduce účinky ibuprofenu na základe SPC liekov obsahujúcich ibuprofén v EÚ  
<sup>3</sup>Identifikované nežiaduce účinky kofeínu na základe skúseností s inými kombinovanými liekmi obsahujúcimi kofeín  
<sup>4</sup>Na základe jednej klinickej štúdie s 282 pacientmi

#### 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**

### Ibuprofén

Medzi príznaky predávkovania patrí nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha alebo zriedkavejšie hnačka. Ďalej sa môžu vyskytnúť nystagmus, rozmazané videnie, tinitus, bolesti hlavy a gastrointestinálne krvácanie. V prípade závažnejších otráv býva pozorovaná toxicita v centrálnom nervovom systéme, prejavujúca sa ako závraty, ospalosť, občasná agitácia, strata vedomia alebo kóma. U pacientov sa niekedy objavujú kŕče. Pri závažnej otrave môže dôjsť k metabolickej acidóze. Môže dôjsť k podchladeniu a hyperkaliémii. Môže dôjsť k akútne zlyhaniu obličiek, poškodeniu pečene, hypotenzii, útlmu dýchania (respiračnej depresii) a cyanóze. U astmatikov je možná exacerbácia astmy.

Špecifické antidotum neexistuje.

### Kofeín

Príznaky toxicity sa môžu objaviť pri vysokých dávkach kofeínu (250-500 mg a vyšších), ak je dávka podávaná krátkodobo.

Prvými príznakmi akútnej otravy kofeínom sú zvyčajne tras a nepokoj. Po nich nasleduje nevoľnosť, vracanie, tachykardia a zmätenosť. Pri závažnej intoxikácii sa môžu objaviť delírium, záchvaty, supraventrikulárne a komorové tachyarytmie, hypokaliémia a hyperglykémia.

### Liečba predávkovania Ibalginom Plus

Liečba má byť symptomatická a podporná a mala by zahŕňať udržiavanie priechodnosti dýchacích ciest a monitorovanie srdcových a životných funkcií, kým nebudú stabilné. Ak sa pacient dostaví do 1 hodiny po požití potenciálne toxického množstva, možno zvážiť perorálne podanie aktívneho uhlia alebo gastrickú laváž. Príznaky na úrovni CNS a kŕče možno liečiť benzodiazepínmi; supraventrikulárne tachyarytmie je možné kontrolovať pomocou intravenózne podaných  $\beta$ -blokátorov, ako je propranolol.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: nesteroidové antiflogistiká a antireumatiká, deriváty kyseliny propiónovej  
ATC kód: M01AE51

### Mechanizmus účinku

#### Ibuprofén

Ibuprofén je nesteroidné protizápalové liečivo (NSAID), ktorého účinnosť bola preukázaná v testoch na konvenčných zvieracích modeloch zápalu, a to prostredníctvom inhibície syntézy prostaglandínov.

### Kofeín

Kofeín je metylxantín, ktorý má antinociceptívne účinky, najmä prostredníctvom antagonizmu adenzínových receptorov a inhibície syntézy prostaglandínov (PG).

### Farmakodynamické účinky

#### Ibuprofén

U ľudí ibuprofén znižuje bolesť súvisiacu so zápalom, opuchy a horúčku. Okrem toho ibuprofén reverzibilne inhibuje agregáciu trombocytov indukovanú ADP a kolagénom.

Experimentálne údaje poukazujú na to, že ibuprofén pri súbežnom podávaní s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylovej môže kompetitívne inhibovať jej vplyv na agregáciu trombocytov. Niektoré farmakodynamické štúdie poukazujú na to, že pokiaľ bola podaná jednorazová dávka 400 mg ibuprofenu počas 8 hodín pred alebo do 30 minút po podaní kyseliny acetylsalicylovej s rýchlym uvoľňovaním (81 mg), došlo k zníženému účinku kyseliny acetylsalicylovej na tvorbu tromboxánu alebo agregáciu trombocytov. Aj keď existuje určitá neistota týkajúca sa extrapolácie týchto údajov do klinickej praxe, nedá sa vylúčiť možnosť, že pravidelné a dlhodobé užívanie ibuprofenu môže znížiť kardioprotektívny účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej. Pri občasnom použití ibuprofenu nie je klinicky významný vplyv pravdepodobný (pozri časť 4.5).

### Kofeín

Kofeín je slabý stimulant a používa sa ako analgetické adjuvans.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Prínos Ibalginu Plus bol preukázaný u pacientov s akútnou bolesťou zubov ako modelom somatickej bolesti. Účinok sa môže kvantitatívne líšiť v závislosti od typu bolesti (napr. nebol dokázaný prínos pre akútnu bolesť dolnej časti chrbta alebo bolesti v oblasti krku – šije).

Randomizovaná, dvojito zaslepená, kontrolovaná štúdia zahŕňajúca 562 pacientov s akútnou stredne silnou až silnou bolesťou po extrakcii zuba hodnotila kombináciu 400 mg ibuprofenu a 100 mg kofeínu. U pacientov liečených touto kombináciou bola preukázaná štatisticky významná a klinicky relevantná redukcia intenzity bolesti ( $\geq 1$  na numerickej hodnotiacej stupnici NRS (Numeric rating Scale)) v porovnaní so samotným ibuprofenom v časovom intervale 0,5-2 h. Až štyri hodiny po podaní boli výsledky štatisticky významné, ale priemerný rozdiel intenzity bolesti v NRS bol menší ako 1. Kombinácia ibuprofenu s kofeínom vykázala výrazne kratší čas do badateľného zmiernenia bolesti (o 55 minút skôr, v porovnaní so samotným ibuprofenom).

V tejto štúdii bola preukázaná bezpečnosť a znášateľnosť kombinácie 400 mg ibuprofenu plus 100 mg kofeínu počas liečebného obdobia v dĺžke 5 dní. Výskyt nežiaducich účinkov bol početne vyšší v porovnaní so samotným ibuprofenom.

Ďalšia randomizovaná, placebo a aktívne kontrolovaná, multicentrická štúdia s paralelnými skupinami realizovaná v niekoľkých krajinách, porovnávajúca účinok fixnej kombinácie obsahujúcej 400 mg ibuprofenu a 100 mg kofeínu v porovnaní so 400 mg ibuprofenu a placebo u pacientov s akútnou bolesťou v bedrovej oblasti alebo v oblasti krku. Primárnym cieľovým ukazovateľom bola zmena najhoršej bolesti pri pohybe (POMWP) za jeden deň po začatí liečby oproti východiskovému stavu. Oba aktívne lieky vykazovali podobné zníženie POMWP. Sekundárnym cieľom bolo posúdiť bezpečnosť a znášateľnosť kombinácie 400 mg ibuprofenu/100 mg kofeínu v porovnaní s tabletou so 400 mg ibuprofenu a s placebo. Celkový podiel pacientov s nežiaducimi účinkami vzniknutými pri liečbe bol v tejto štúdii nízky (placebo: 5,6%, ibuprofén: 7,1%, ibuprofén/kofeín: 7,8%). Štúdia nepreukázala, že by fixná kombinácia 400 mg ibuprofenu a 100 mg kofeínu bola superiorna oproti 400

mg ibuprofenu alebo placebo, pokiaľ ide o analgetický účinok u pacientov s bolesťami chrbta alebo krku.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Ibuprofén

#### *Absorpcia*

Po perorálnom podaní je ibuprofén takmer kompletne absorbovaný z gastrointestinálneho traktu. Po perorálnej dávke 400 mg ibuprofenu sa dosiahla maximálna plazmatická koncentrácia ibuprofenu  $31,0 \pm 17,2 \mu\text{g/ml}$  ( $C_{\text{max}}$ ) za medián doby 1,5–1,9 h ( $t_{\text{max}}$ ). Súbežné podanie s jedlom môže predĺžiť hodnotu  $t_{\text{max}}$  približne dvakrát. Geometrický priemer plochy pod krivkou závislosti koncentrácie od času do posledného meraného bodu ( $\text{AUC}_{0-t} \pm \% \text{gCV}$ ) bol  $133,0 \pm 22,2 \mu\text{g/ml/h}$ .

#### *Distribúcia*

Približne 99% ibuprofenu sa viaže na plazmatické proteíny. Zdanlivý distribučný objem ibuprofenu po perorálnom podaní je približne 0,1 až 0,2 l/kg. Ibuprofén môže byť vylučovaný do ľudského materského mlieka a jeho prítomnosť klesá s koncentráciou bielkovín a dĺžkou laktácie. Relatívna dávka ibuprofenu u dojčeného dieťaťa bola kvantifikovaná ako  $\leq 10\%$ , čo je považované za bezpečné dokonca aj u predčasne narodených detí. Predpokladá sa, že ibuprofén prechádza hematoencefalickou aj hematoliquorovou bariérou.

V synoviálnej tekutine sú prítomné stabilné koncentrácie ibuprofenu 5-8 mg/l v čase 2 až 8 hodín po podaní. Hodnota  $C_{\text{max}}$  v synoviálnej tekutine zodpovedá zhruba jednej tretine hodnoty  $C_{\text{max}}$  v plazme.

#### *Biotransformácia*

Biotransformácia v pečeni zahŕňa konjugáciu ibuprofenu s kyselinou glukurónovou a oxidáciu za vzniku dvoch hlavných inaktívnych metabolitov, 2-hydroxyibuprofenu a karboxyibuprofenu. Degradácia ibuprofenu je katalyzovaná enzýmami CYP2C9, CYP2C8 a CYP2C19.

#### *Eliminácia*

Po 24 hodinách sa z moču získa  $74,5 \% \pm 9,6 \%$  dávky ibuprofenu 400 mg, z toho množstvo voľného aktívneho ibuprofenu predstavuje cca 8 %. Polčas eliminácie u zdravých osôb a u pacientov s ochorením pečene a obličiek je 1,8 až 3,5 hodiny. Zdanlivý klírens ibuprofenu po perorálnom podaní je približne 0,05 - 0,1 l/h/kg.

#### *Linearita/nelinearita*

Lineárna farmakokinetika ibuprofenu bola zaznamenaná v rozmedzí dávok 200 až 400 mg.

### Osobitné populácie

#### *Starší pacienti*

Bolo hlásené, že zdanlivý klírens, zdanlivý distribučný objem a priemerný rezidenčný čas ibuprofenu u starších osôb (vo veku 65 až 85 rokov) sa nelíši od hodnôt u mladých osôb (vo veku 22 až 35 rokov).

#### *Porucha funkcie obličiek*

Polčas ibuprofenu počas hemodialýzy (1,3 až 1,9 h) je v rozmedzí hodnôt polčasu u zdravých osôb. Pri hemodialýze je odstránená iba malá frakcia z celkovej užitej dávky, t.j.  $<4\%$ . Nedialyzovateľnosť ibuprofenu je pravdepodobne pripisovaná jeho vysokej väzbe na proteíny. Pacienti s urémiou môžu potrebovať dlhšiu dobu na dosiahnutie terapeutických koncentrácií, nevyžadujú však úpravu dávky. Vypočítaný polčas eliminácie u starších pacientov s poškodením obličiek dosahuje 3,25 h.

#### *Porucha funkcie pečene*

Po perorálnom podaní nemá dysfunkcia pečene žiadny účinok na farmakokinetický profil ibuprofenu, t.j. na hodnotu AUC a  $t_{1/2}$ . Úprava dávky nie je nutná.

### Kofeín

### *Absorpcia*

Kofeín sa ľahko a úplne vstrebáva s absorpčným polčasom cca 10 minút, maximálna koncentrácia sa dosiahne približne za 30 až 40 minút.

### *Distribúcia*

Kofeín je distribuovaný do väčšiny tkanív, prechádza hematoencefalickou bariérou, placentou a vylučuje sa do materského mlieka. Väzba na proteíny je relatívne nízka (30 až 40 %).

### *Biotransformácia*

Kofeín sa takmer kompletne metabolizuje v pečeni na hlavné metabolity dimetylxantín, paraxantín, teobromín a teofylín. Hlavným enzýmom podieľajúcim sa na biotransformácii kofeínu je CYP 1A2, ktorý zaisťuje viac ako 95% klirensu kofeínu.

### *Eliminácia*

Polčas eliminácie je relatívne variabilný (2-12 h).

Kofeín a jeho metabolity (xantín a deriváty kyseliny močovej) sa vylučujú najmä obličkami (86% dávky počas 48 hodín). Iba 0,5% až 2% podaného kofeínu sa vylučuje močom v nezmenenej forme.

### Kombinácia ibuprofenu a kofeínu

Za podmienok nalačno bolo preukázané, že lieková forma s ibuprofenom a kofeínom je bioekvivalentná s inými liekovými formami obsahujúcimi iba ibuprofén. Farmakokinetický profil kofeínu sa nemení prítomnosťou ibuprofenu a naopak.

V podmienkach nalačno (po celonočnom hladovaní ( $\geq 10$  hodín)) je hodnota  $C_{max}$  ibuprofenu z Ibalginu Plus nižšia (o 41,9 %) a hodnota  $t_{max}$  je dlhšia (1,88 h vs. 0,50 h) v porovnaní s ibuprofén-lyzínom. Expozícia bola u oboch liekov ekvivalentná.

Za podmienok nasýtenia je hodnota  $C_{max}$  vyššia (o 12,7 %) a hodnota  $t_{max}$  kratšia (1,25 h vs. 1,625 h) pre ibuprofén z Ibalginu Plus v porovnaní s tabletou s obsahom ibuprofén-lyzínu z referenčného lieku. Expozícia bola u oboch liekov ekvivalentná.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

### Ibuprofén

Subchronická a chronická toxicita ibuprofenu v experimentoch na zvieratách bola pozorovaná najmä vo forme lézií a ulcerácií v gastrointestinálnom trakte. Štúdie *in vitro* a *in vivo* neposkytli žiadne klinicky relevantné dôkazy o mutagénnom potenciáli ibuprofenu. V štúdiách na potkanoch a myšiach nebol preukázaný karcinogénny účinok ibuprofenu. Ibuprofén nenarušil plodnosť u potkanov a štúdie na králikoch neposkytli žiadne dôkazy o teratogenite. U potkanov vyvolal ibuprofén maternálnu a embryofetálnu toxicitu a takisto zvyšoval výskyt porúch kostry pri vysokých hladinách perorálnych dávok (600 mg/kg/deň). Výskyt vonkajších porúch sa zvýšil pri dávkach 255 mg/kg/deň a vyšších. Experimentálne štúdie preukázali, že ibuprofén prechádza placentárnou bariérou.

### Kofeín

Kofeín nebol mutagénny, ale bol klastogénny a/alebo aneugenický v niekoľkých relevantných testoch genotoxicity *in vitro* s obmedzenými dôkazmi *in vivo*. U experimentálnych zvierat alebo u ľudí neexistujú dostatočné dôkazy o karcinogenite. Bolo popísané, že kofeín v dávkach toxických pre matku vyvoláva vývinovú inhibíciu kostrového systému a hrubé malformácie u laboratórných zvierat, ktoré sú spôsobené hemodynamickými poruchami u matky. Neexistujú však žiadne dôkazy, ktoré by preukazovali teratogénny účinok kofeínu u ľudí. Kofeín vo veľmi vysokých perorálnych dávkach ovplyvnil poimplantačnú mortalitu a index plodnosti u potkanov a myši. Klinický význam týchto účinkov na parametre plodnosti nie je známy.

### Kombinácia ibuprofén/kofeín

V štúdiu toxicity u samcov potkanov po opakovanej perorálnej dávke raz denne počas 7 dní sa porovnávali dávky kombinácie ibuprofenu a kofeínu (120 mg/30 mg a 180 mg/45 mg na kg telesnej hmotnosti) s jednotlivými zložkami ibuprofén (120 a 180 mg/kg telesnej hmotnosti) a kofeín (30 a 45 mg/kg telesnej hmotnosti) a s vehikulom. Expozícia ibuprofenu a kofeínu u zvierat bola výrazne vyššia ako u ľudí pri odporúčanej terapeutickej dávke. Pri kombinácii ibuprofén/kofeín v porovnaní s ibuprofénom ako samostatným liečivom neboli pozorované žiadne náznaky neočakávaných toxikologických lézií ani významné zvýšenia toxicity v gastrointestinálnom trakte.

Vo farmakologickej štúdiu bezpečnosti na psoch, v ktorej boli jednotlivé dávky kombinácie ibuprofenu a kofeínu (50 mg/12,5 mg na kg telesnej hmotnosti) porovnávané s jednotlivými zložkami ibuprofén (50 mg/kg telesnej hmotnosti) a kofeín (12,5 mg/kg telesnej hmotnosti) a s vehikulom, a ktorá zahŕňala telemetrické vyhodnotenie kardiovaskulárnych účinkov, vrátane účinkov na krvný tlak, srdcovú frekvenciu a elektrokardiogram (EKG), kombinácia ibuprofenu a kofeínu nepredstavovala žiadne bezpečnostné riziká pri systémovej expozícii ibuprofenu a kofeínu, ktorá výrazne prekročila príslušné expozície u ľudí pri odporúčanej terapeutickej dávke. Neboli preukázané žiadne relevantné farmakodynamické interakcie medzi kofeínom a ibuprofénom.

Liečivo ibuprofén môže predstavovať riziko pre vodné prostredie, hlavne pre ryby (pozri časť 6.6).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza  
sodná soľ kroskarmelózy  
koloidný bezvodý oxid kremičitý  
stearát horečnatý

#### Obal tablety:

hydroxypropylmetylcelulóza  
hydroxypropylcelulóza  
makrogol 6000  
mastenec  
oxid titaničitý (E171)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pre teplotu do 25° C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Nepriehľadný biely blister (PVC/PVDC a hliníková fólia).

Balenie po 6, 10, 12, 15, 18, 20 a 24 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu lieku**

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

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

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

07/0162/20-S

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 28. júla 2020

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

03/2024