

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ibuprofen B. Braun 200 mg
infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml roztoku obsahuje 4 mg ibuprofénu (ibuprofenum).

Jedna 50 ml fľaša obsahuje 200 mg ibuprofénu (ibuprofenum).

Pomocná látka so známym účinkom:

Jeden ml roztoku obsahuje 9,10 mg chloridu sodného (3,58 mg sodíka).

Jedna 50 ml fľaša obsahuje 455 mg chloridu sodného (179 mg sodíka).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok.

Číry a bezfarebný až svetložltý infúzny roztok, bez akýchkoľvek častíc.

pH: 6,8 - 7,8

Osmolarita: 310 - 360 mOsm/l

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ibuprofen B. Braun je indikovaný dospelým a deťom s telesnou hmotnosťou od 20 kg a od 6 rokov veku na krátkodobú symptomatickú liečbu akútnej stredne silnej bolesti a na krátkodobú symptomatickú liečbu horúčky, keď je podanie intravenóznou cestou klinicky opodstatnené, alebo keď iné cesty podania nie sú možné.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Nežiaduce účinky možno minimalizovať použitím najnižšej účinnej dávky počas najkratšieho možného času potrebného na zmiernenie príznakov (pozri časť 4.4).

Použitie má byť obmedzené na prípady, v ktorých je perorálne podávanie nevhodné. Pacienti musia prejsť na perorálnu liečbu hneď, ako to bude možné.

Tento liek je určený na podávanie po čo najkratšiu potrebnú dobu. Liečba nesmie trvať dlhšie ako 3 dni.

Má sa udržiavať dostatočná hydratácia pacienta, aby sa minimalizovalo riziko možných nežiaducich účinkov týkajúcich sa obličiek.

Odporúčaná denná dávka ibuprofenu u detí a dospelých je stanovená na základe telesnej hmotnosti a veku. Vo všeobecnosti je odporúčaná denná dávka 20 až 30 mg/kg telesnej hmotnosti rozdelená na 3 až 4 jednorazové dávky (5 – 10 mg/kg).

Deti s telesnou hmotnosťou 20 kg – 29 kg (6 – 9 rokov): 200 mg ibuprofenu až 3-krát denne, pričom sa neprekročí maximálna denná dávka 600 mg.

Deti s telesnou hmotnosťou 30 kg - 39 kg (10 – 11 rokov): 200 mg ibuprofenu až 4-krát denne, pričom sa neprekročí maximálna denná dávka 800 mg.

Dospelí s telesnou hmotnosťou 40 kg a viac (12 – 17 rokov): 200 mg – 400 mg ibuprofenu až 3-krát denne, pričom sa neprekročí maximálna denná dávka 1 200 mg.

Neodporúča sa podávať deťom s telesnou hmotnosťou nižšou ako 20 kg alebo mladším ako 6 rokov.

Príslušný interval dávkovania sa má zvoliť v súlade so symptomatológiou a maximálnou dennou dávkou. Interval medzi dávkami nemá byť kratší ako 6 hodín. Odporúčaná maximálna denná dávka sa nesmie prekročiť.

Renálna insuficiencia

Ak sa NSAID používajú u pacientov s renálnou insuficienciou, majú sa prijať preventívne opatrenia. U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa má počiatočná dávka znížiť, dávka sa má udržiavať čo najnižšia, má sa podávať čo možno najkratšie obdobie potrebné na kontrolu príznakov, a u pacientov má byť sledovaná funkcia obličiek. Tento liek je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou renálnou nedostatočnosťou (pozri časť 4.3).

Pečeňová insuficiencia

U tejto populácie sa majú pri NSAID prijať preventívne opatrenia, hoci rozdiely vo farmakokinetickom profile neboli pozorované. U pacientov s miernou alebo stredne závažnou pečeňovou nedostatočnosťou sa má liečba začať so zníženou dávkou, dávky majú byť podľa možnosti čo najnižšie a majú byť podávané čo najkratšie len počas nevyhnutnej doby a pacienti majú byť starostlivo monitorovaní. Tento liek je kontraindikovaný u pacientov so závažnou pečeňovou nedostatočnosťou (pozri časť 4.3).

Spôsob podávania:

Na intravenózne použitie.

Tento liek má byť podávaný len kvalifikovaným zdravotníckym personálom v prostredí s dostupným príslušným vybavením (počas liečby).

Roztok sa má podávať ako intravenózna infúzia počas 30 minút.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo, iné NSAID, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- Bronchospazmus, astma, nádcha, angioedém alebo urtikária spojená s užitím kyseliny acetylsalicylovej (ASA) alebo iných nesteroidových protizápalových liekov (NSAID) v anamnéze;
- Stav, pri ktorých je zvýšená tendencia ku krvácaniu alebo aktívne krvácanie ako napríklad trombocytopenia;

- Aktívny žalúdočkový vred alebo anamnéza opakujúceho sa žalúdočného vredu/krvácania (dve alebo viac samostatných epizód s preukázanou ulceráciou alebo krvácaním);
- História gastrointestinálneho krvácania alebo perforácie vo vzťahu k predchádzajúcej liečbe NSAID;
- Cerebrovaskulárne alebo iné aktívne krvácanie;
- Ťažká pečenevá a renálna nedostatočnosť;
- Ťažké srdcové zlyhávanie (IV. triedy podľa NYHA);
- Ťažká dehydratácia (spôsobená vracaním, hnačkou alebo nedostatočným príjmom tekutín);
- Tehotenstvo, počas posledného trimestra (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nežiaduce účinky je možné minimalizovať použitím najnižšej účinnej dávky počas najkratšieho času potrebného na zmiernenie symptómov (pozri časť 4.8).

Treba sa vyhnúť súbežnému použitiu ibuprofenu s inými NSAID, vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (koxiby).

Gastrointestinálne riziká

Gastrointestinálne krvácanie, ulcerácie alebo perforácie, ktoré môžu byť smrteľné, boli hlásené počas liečby u všetkých NSAID s varovnými príznakmi alebo bez nich, s anamnézou závažných gastrointestinálnych udalostí alebo bez nej.

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

Pacienti s anamnézou gastrointestinálnej toxicity majú včas hlásiť všetky nezvyčajné gastrointestinálne príznaky (najmä gastrointestinálne krvácanie), predovšetkým na začiatku liečby.

Opatrnosť sa odporúča u pacientov užívajúcich súbežnú liečbu, ktorá by mohla zvyšovať riziko ulcerácií alebo krvácania, ako napr. perorálne podávané kortikosteroidy, antikoagulancia ako warfarín, selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu alebo antiagregancia ako kyselina acetylsalicylová (ASA) (pozri časť 4.5).

Ak počas liečby ibuprofenom nastane gastrointestinálne krvácanie alebo sa objavia vredy, liečba sa musí ukončiť (pozri časť 4.3).

Nesteroidové protizápalové lieky sa musia podávať s opatrnosťou u pacientov s anamnézou gastrointestinálnych ochorení (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba), keďže touto liečbou sa ich stav môže zhoršiť (pozri časť 4.8).

Kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne účinky

Klinické štúdie naznačujú, že použitie ibuprofenu, najmä vo vysokých dávkach (2 400 mg/deň), môže byť spojené s mierne zvýšeným rizikom arteriálnej trombotickej udalosti (napr. infarktu alebo cievnej mozgovej príhody). Celkovo však z epidemiologických štúdií nevyplýva, že by ibuprofén v nízkej dávke (napr. $\leq 1\ 200$ mg/deň) zvyšoval riziko arteriálnych trombotických udalostí.

Pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, kongestívnym srdcovým zlyhávaním (NYHA II-III), potvrdenou ischemickou chorobou srdca, chorobou periférnych artérií a/alebo mozgovocievny ochorením sa majú liečiť ibuprofenom až po dôkladnom zvážení a musia sa vyhnúť vysokým dávkam.

U pacientov liečených Ibuprofenom B. Braun 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.

Mimoriadna pozornosť sa má uplatňovať aj pred začatím dlhodobej liečby u pacientov s rizikovými faktormi pre vznik kardiovaskulárnych udalostí (napr. hypertenziou, hyperlipidémiou, diabetes mellitus).

Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs):

V súvislosti s používaním ibuprofenu boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs) zahŕňajúce exfoliatívnu dermatitídu, multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxickú epidermálnu nekrolýzu (TEN), reakciu s eozinofiliou a systémovými príznakmi (syndróm DRESS) a akútnu generalizovanú exantematóznú 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 ibuprofenom sa má okamžite prerušiť a má sa zvážiť alternatívna liečba (podľa potreby).

Pečeňová a renálna insuficiencia alebo dehydratácia

Ibuprofén sa má používať s opatnosťou u pacientov s anamnézou ochorenia pečene alebo obličiek a najmä počas súbežnej liečby s diuretikami, keďže inhibícia prostaglandínov môže spôsobiť zadržiavanie tekutín a zhoršenie obličkových funkcií. Ibuprofén by sa mal u týchto pacientov podávať v najnižšej možnej dávke a renálne funkcie pacienta sa majú pravidelne monitorovať.

U dehydratovaných detí a dospievajúcich existuje riziko poruchy funkcie obličiek. V prípade dehydratácie zabezpečte dostatočný príjem tekutín. Osobitná opatnosť je potrebná u dehydratovaných pacientov, napríklad z dôvodu hnačky, keďže dehydratácia môže byť spúšťacím faktorom pre rozvoj zlyhávania obličiek.

Pravidelné používanie analgetík, najmä pri kombinácii rôznych analgetických látok, môže viesť k poškodeniu obličiek, s rizikom renálnej nedostatočnosti (analgetickej nefropatie). Toto riziko je vyššie u pacientov s renálnou nedostatočnosťou, srdcovým zlyhávaním, poruchou funkcie pečene a u pacientov užívajúcich diuretiká alebo ACE inhibítory. Po prerušení liečby NSAID sa pacientov stav zvyčajne vráti späť do stavu pred liečbou.

Rovnako ako pri iných NSAID, ibuprofén môže prechodne spôsobiť mierne zvýšenie niektorých parametrov funkcie pečene, ako aj výrazné zvýšenie transamináz. Ak nastane u týchto parametrov výrazné zvýšenie, liečba sa má prerušiť (pozri časť 4.3).

Anafylaktoidné reakcie

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

Ťažká akútna reakcia z precitlivenosti (napr. anafylaktický šok) sa pozorovala veľmi zriedkavo. Pri prvých prejavoch reakcie z precitlivenosti po podaní Ibuprofenu B. Braun musí byť liečba zastavená a musí sa začať symptomatická liečba. Odborný personál má v súlade s príznakmi začať medicínsky nevyhnutné opatrenia.

Respiračné poruchy

Opatnosť je potrebná, ak sa tento liek podáva pacientom s bronchiálnou astmou alebo s anamnézou bronchiálnej astmy, chronickou nádchou alebo alergickými chorobami, keďže bolo hlásené, že NSAID u týchto pacientov spôsobili bronchospazmus, urtikáriu alebo angioedém.

Hematologické účinky

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

Ibuprofén sa má používať iba so zvláštnou opatrnosťou u pacientov užívajúcich kyselinu acetylsalicylovú na potlačenie agregácie doštičiek (pozri časti 4.5 a 5.1).

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

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

Ibuprofén sa má používať len po prísnom zhodnotení pomeru prínosu a rizika u pacientov s vrodenu poruchou metabolizmu porfyrínu (napr. akútnou intermitentnou porfýriou).

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

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

- u pacientov, ktorí reagujú alergicky na iné látky, keďže u nich pri používaní tohto lieku existuje zvýšené riziko výskytu reakcií z precitlivenosti.
- u pacientov, ktorí majú sennú nádchu, nosové polypy alebo chronickú obštrukčnú chorobu pľúc, keďže je u nich zvýšené riziko výskytu alergickej reakcie. Tieto sa môžu prejavovať ako astmatické záchvaty (tzv. analgetická astma), Quinckeho edém alebo urtikária.

Aseptická meningitída

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

Oftalmologické účinky

Pri užívaní perorálneho ibuprofenu bolo hlásené rozmazané alebo zhoršené videnie, skotómy a zmeny farebného videnia. Ak sa pacient sťažuje na tieto prejavy, prestaňte podávať ibuprofén a pacienta pošlite na oftalmologické vyšetrenie, ktoré zahŕňa centrálnu zrkovú poliu a testovanie farebného videnia.

Iné

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

Výnimočne môže varicela spôsobiť komplikácie ťažkými infekciami kože a mäkkých tkanív. V súčasnosti nie je možné vylúčiť, že NSAID prispievajú k zhoršeniu týchto infekcií. V prípade varicely je preto vhodné vyhnúť sa používaniu ibuprofenu.

Maskovanie symptómov existujúcich infekcií

Ibuprofén 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 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.

Interferencia s laboratórnymi testami:

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

Osobitné upozornenia/opatrenia týkajúce sa pomocných látok:

Tento liek obsahuje 179 mg sodíka v jednej fľaši, čo zodpovedá 9 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Iné NSAID vrátane inhibítorov COX-2 a salicylátov:

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

Súbežné podanie ibuprofenu a kyseliny acetylsalicylovej sa vo všeobecnosti neodporúča z dôvodu možného zvýšenia nežiaducich účinkov.

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže kompetitívne inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu krvných doštičiek, keď sa podávajú súčasne. Aj keď existuje neistota ohľadom extrapolácie týchto údajov na klinický stav, nemožno vylúčiť možnosť, že pravidelné a dlhodobé používanie ibuprofenu môže znížiť kardioprotektívny účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej. Žiadny klinicky relevantný účinok sa nepovažuje za pravdepodobný, ak sa ibuprofén používa príležitostne (pozri časť 5.1).

Lítium:

Súbežné podanie ibuprofenu s liekmi obsahujúcimi lítium môže zvýšiť hladinu týchto liekov v sére. Je nevyhnutná kontrola hladiny lítia v sére.

Srdcové glykozidy (digoxín):

NSAID môžu zhoršiť zlyhávanie srdca, znížiť glomerulárnu filtráciu a zvýšiť plazmatické hladiny srdcových glykozidov. Odporúča sa monitorovať digoxín v sére.

Fenytoín:

Plazmatické hladiny fenytoínu môžu byť zvýšené pri súbežnom podávaní s ibuprofénom a môže sa tak zvýšiť aj riziko intoxikácie.

Antihypertenzíva (diuretiká, inhibítory ACE, blokátory betareceptorov a antagonisty angiotenzínu-II):

Diuretiká a inhibítory ACE môžu zvýšiť nefrotoxicitu NSAID. NSAID môžu znížiť účinok diuretík a iných antihypertenzív, vrátane inhibítorov ACE a blokátorov betareceptorov. U pacientov so

zníženou funkciou obličiek (napr. dehydratovaných pacientov) môže použitie inhibítorov ACE a antagonistov angiotenzínu-II s liekmi inhibujúcimi cyklooxygenázu viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek a ďalej k akútnemu zlyhávaniu obličiek. Takýto stav je zvyčajne reverzibilný. Takéto kombinácie by sa preto mali používať len opatrne. Pacienti musia byť poučení, aby pili dostatočné množstvo tekutín. Funkcia obličiek sa má merať po začatí súbežnej liečby a potom v pravidelných intervaloch.

Súbežné podávanie ibuprofenu s inhibítormi ACE môže viesť k hyperkaliémii.

Diuretiká šetriace draslík:

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

Kaptopril:

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

Kortikosteroidy:

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

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

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

Metotrexát:

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

Cyklosporín:

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

Antikoagulancia:

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

Deriváty sulfonfylmočoviny:

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

Takrolimus:

Zvýšené riziko nefrotoxicity.

Zidovudín:

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

Probenecid a sulfinpyrazón:

Lieky, ktoré obsahujú probenecid alebo sulfinpyrazón, môžu spomaliť vylučovanie ibuprofenu.

Chinolónové antibiotiká:

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

Inhibitory CYP2C9:

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

Mifepristón:

Ak sa NSAID používajú v priebehu 8 - 12 dní po mifepristóne, môžu znížiť účinok mifepristónu.

Alkohol:

Použitiu ibuprofenu u osôb s chronickou konzumáciou alkoholu (14 - 20 nápojov/týždeň alebo viac) sa treba vyhnúť kvôli zvýšenému riziku závažných gastrointestinálnych nežiaducich účinkov, vrátane krvácania.

Aminoglykozidy:

NSAID môžu znižovať vylučovanie aminoglykozidov a zvyšovať ich toxicitu. Počas súbežného podávania s ibuprofénom sa odporúča dôkladné sledovanie hladín aminoglykozidov v sére.

Bylinné extrakty:

Ginkgo biloba môže potenciovat' riziko krvácania spojené s používaním NSAID.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Pri zvieratách sa preukázalo, že podávanie inhibitorov syntézy prostaglandínov vedie k zvýšenej preimplantačnej a postimplantačnej strate a embryo-fetálnej letalite. Navyše, zvýšený výskyt rôznych

malformácií, vrátane kardiovaskulárnych, bol hlásený u zvierat, ktorým bol podávaný inhibítor syntézy prostaglandínov počas organogenézy (časť 5.3).

Od 20. týždňa gravidity môže používanie ibuprofenu spôsobiť oligohydramnión v dôsledku fetálnej renálnej dysfunkcie. Táto situácia sa môže vyskytnúť krátko po začatí liečby a je zvyčajne reverzibilná po jej ukončení. Okrem toho boli hlásené prípady zúženia *ductus arteriosus* po liečbe v druhom trimestri, z ktorých väčšina ustúpila po ukončení liečby. Preto počas prvého a druhého trimestra gravidity sa ibuprofén nemá podávať, ak to nie je jednoznačne nevyhnutné. Ak ibuprofén používa žena, ktorá sa snaží otehotnieť, alebo počas prvého a druhého trimestra tehotenstva, dávka má byť čo možno najnižšia a dĺžka liečby čo najkratšia. Hoci i.v. ibuprofén je indikovaný iba na maximálne 3 dni liečby, perinatálne monitorovanie zamerané na oligohydramnión a zúženie *ductus arteriosus* sa má zväziť od 20. týždňa gravidity po vystavení ibuprofenu počas niekoľkých dní. Ak sa zistí oligohydramnión alebo zúženie *ductus arteriosus*, liečba ibuprofénom sa má ukončiť.

Počas tretieho trimestra tehotenstva všetky inhibítory syntézy prostaglandínov:

- môžu vystaviť plod:
 - kardiopulmonálnej toxicite (predčasné zúženie/uzatvorenie *ductus arteriosus* a pľúcna hypertenzia);
 - renálnej disfunkcii (pozri vyššie);
- môžu vystaviť matku a novorodenca na konci tehotenstva:
 - možnému predĺženiu času krvácania, antiagregačnému účinku, ktorý môže vzniknúť aj pri veľmi nízkych dávkach;
 - inhibícii maternicových sťahov, ktorej dôsledkom je oneskorený alebo predĺžený pôrod.

V dôsledku toho je použitie ibuprofenu kontraindikované počas tretieho trimestra gravidity (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Ibuprofén a jeho metabolity môžu prejsť v nízkych koncentráciách do materského mlieka. Žiadne škodlivé účinky pre dojčatá nie sú známe, takže na krátkodobú liečbu pri nižších dávkach nie je vo všeobecnosti prerušenie dojčenia nevyhnutné, avšak dojčenie sa odporúča prerušiť pri použití dávok vyšších ako 1 200 mg denne alebo dlhšiu dobu, vzhľadom na možnú inhibíciu syntézy prostaglandínov u novorodenca.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pri jednorazovom alebo krátkodobom použití nie sú potrebné žiadne opatrenia. Vyskytli sa však významné vedľajšie účinky, napríklad únava a závraty, ktoré môžu zhoršiť reakčné schopnosti; zároveň môže byť znížená schopnosť viesť motorové vozidlo a/alebo obsluhovať stroje. Týka sa to najmä kombinácie s alkoholom.

4.8 Nežiaduce účinky

Tieto frekvencie sú použité ako základ pri hodnotení nežiaducich účinkov:

Veľmi časté: $\geq 1/10$,

Časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$,

Menej časté: $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$,

Zriedkavé: $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$,

Veľmi zriedkavé: $< 1/10\ 000$,

Neznáme: frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov.

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

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

Bola opísaná exacerbácia infekcií súvisiacich so zápalmi (napr. rozvoj nekrotizujúcej fasciitídy), ktorá sa časovo zhodovala s použitím nesteroidových protizápalových liekov. Toto pravdepodobne súvisí s mechanizmom účinku nesteroidových protizápalových liekov.

V priebehu infekcie varicely (ovčích kiahní) sa môže vyskytnúť fotosenzitivita, alergická vaskulitída a vo výnimočných prípadoch aj komplikácie spojené so závažnou infekciou kože a mäkkých tkanív (pozri časť 4.4).

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

Klinické štúdie naznačujú, že použitie ibuprofénu, najmä pri vysokej dávke (2 400 mg/deň), sa môže spájať so zvýšeným rizikom arteriálnych trombotických udalostí (napr. s infarktomyokardu alebo cievnu mozgovou príhodou) (pozri časť 4.4).

Infekcie a nákazy	Veľmi zriedkavé	Bola opísaná exacerbácia infekcií súvisiacich so zápalmi (napr. rozvoj nekrotizujúcej fasciitídy), ktorá sa časovo zhodovala s použitím nesteroidových protizápalových liekov. Toto pravdepodobne súvisí s mechanizmom účinku nesteroidových protizápalových liekov.
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi zriedkavé	Poruchy tvorby krvi (anémia, agranulocytóza, leukopénia, trombocytopénia a pancytopénia). Prvé príznaky sú: horúčka, bolesť hrdla, povrchové rany v ústach, príznaky podobné chrípke, ťažká otupenosť, krvácanie z nosa a kože.
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Reakcie z precitlivivosti s vyrážkami na koži a svrbením, ako aj astmatické záchvaty (s možným poklesom krvného tlaku)
	Veľmi zriedkavé	Systémový lupus erythematosus, ťažké reakcie z precitlivivosti, edém tváre, opuch jazyka, opuch vnútorného hrtanu so zúžením dýchacích ciest, ťažkosti pri dýchaní, palpitácie, hypotenzia a šok ohrozujúci život.
Psychické poruchy	Menej časté	Úzkosť, nepokoj
	Zriedkavé	Psychotické reakcie, nervozita, podráždenosť, zmätenosť alebo dezorientácia a depresia
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Únava alebo nespavosť, bolesť hlavy, závrat
	Menej časté	Insomnia, agitácia, podráždenosť alebo únava
	Veľmi zriedkavé	Aseptická meningitída (stuhnutý krk, bolesť hlavy, nauzea, vracanie, horúčka alebo zmätenosť). Zdá sa, že predisponovaní sú pacienti s autoimunitným ochorením (SLE, zmiešané ochorenie spojivového tkaniva).
Poruchy oka	Menej časté	Poruchy videnia
	Zriedkavé	Reverzibilná toxická amblyopia

Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Vertigo
	Menej časté	Tinnitus
	Zriedkavé	Poruchy sluchu
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi zriedkavé	Palpitácie, zlyhávanie srdca, infarkt myokardu
	Neznáme	Kounisov syndróm
Poruchy ciev	Veľmi zriedkavé	Arteriálna hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi zriedkavé	Astma, bronchospazmus, dyspnoe a sipot
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Pyróza, bolesti brucha, nauzea, vracanie, plynatosť, hnačka, zápcha a mierne gastrointestinálne krvné straty, ktoré môžu byť vo výnimočných prípadoch príčinou anémie
	Časté	Gastrointestinálne vredy, s potenciálnym krvácaním a perforáciou. Ulcerózna stomatitída, exacerbácia kolitídy alebo Crohnovej choroby
	Menej časté	Gastritída
	Zriedkavé	Ezofagálna stenóza, exacerbácia divertikulárnej choroby, nešpecifická hemoragická kolitída. Ak sa vyskytne gastrointestinálne krvácanie, môže spôsobiť anémiu a hematémazu
	Veľmi zriedkavé	Ezofagitída, pankreatitída, vznik črevných, membráne podobných striktúr
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zriedkavé	Žltáčka, pečeňová dysfunkcia, poškodenie pečene, zvlášť pri dlhodobej terapii, akútna hepatitída
	Neznáme	Pečeňová nedostatočnosť
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Kožné vyrážky
	Menej časté	Urtikária, pruritus, purpura (vrátane alergickej purpury), kožná vyrážka
	Veľmi zriedkavé	Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs) (vrátane multiformného erytému, exfoliatívnej dermatitídy, Stevensovho-Johnsonho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy), alopecia. Fotosenzitívne reakcie a alergická vaskulitída. Vo výnimočných prípadoch ťažké infekcie kože a mäkkých tkanív v dôsledku komplikácií infekcie varicely (pozri tiež „Infekcie a nákazy“).
	Neznáme	Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (syndróm DRESS), akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Zriedkavé	Stuhnúty krk
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	Znížené vylučovanie moču a tvorba opuchov, najmä u pacientov s arteriálnou hypertenziou a renálnou nedostatočnosťou, nefrotický syndróm, intersticiálna nefritída, ktoré môžu byť sprevádzané akútnou obličkovou nedostatočnosťou.
	Zriedkavé	Poškodenie renálneho tkaniva (papilárna nekróza), najmä pri dlhodobej liečbe, zvýšenie sérovej koncentrácie kyseliny močovej v krvi
Celkové poruchy	Časté	Bolesť a pálenie v mieste podania

a reakcie v mieste podania	Neznáme	Reakcie v mieste vpichu, ako je opuch, hematóm alebo krvácanie.
----------------------------	---------	---

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Ako príznaky predávkovania sa môžu objaviť poruchy centrálného nervového systému, ktoré zahŕňajú bolesť hlavy, tinnitus, zmätenosť, ataxiu, nystagmus, rovnako ako aj bolesti brucha, nauzeu a vracanie. Pri závažnejšej otrave sa môžu vyskytnúť ospalosť, strata vedomia, kŕče (hlavne u detí), závrat, hematória a hypotermia. Okrem toho je možné aj gastrointestinálne krvácanie a poruchy funkcie pečene a obličiek. Môže byť prítomná aj hypotenzia, respiračná depresia a cyanóza.

Pri vážnej otrave sa môže vyskytnúť metabolická acidóza.

Liečba

Liečba je symptomatická a neexistuje žiadne špecifické antidotum.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: *Nesteroidové antiflogistiká a antireumatiká. Deriváty kyseliny propiónovej. Ibuprofén*

ATC kód: *M01AE01*

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

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže kompetitívne inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu krvných doštičiek, keď sa podávajú súčasne. Niektoré farmakodynamické štúdie ukázali, že po podaní jednorazovej dávky ibuprofenu 400 mg do 8 h pred alebo v priebehu 30 minút po podaní kyseliny acetylsalicylovej s okamžitým uvoľňovaním (81 mg), došlo k zníženiu účinku kyseliny acetylsalicylovej na tvorbu tromboxánu alebo agregáciu doštičiek. Aj keď existuje neistota ohľadom extrapolácie týchto údajov na klinický stav, nemožno vylúčiť možnosť, že pravidelné a dlhodobé používanie ibuprofenu môže znížiť kardioprotektívny účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej. Žiadny klinicky relevantný účinok sa nepovažuje za pravdepodobný pri príležitostnom použití ibuprofenu (pozri časť 4.5).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Tento liek sa podáva intravenózne, a preto nie je žiadny proces vstrebávania a biologická dostupnosť ibuprofenu je 100 %.

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

Distribúcia

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

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

Biotransformácia

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

Po perorálnom podaní sa ibuprofén čiastočne absorbuje už v žalúdku a úplne v tenkom čreve. Po pečenevej metabolizácii (hydroxylácii, karboxylácii) sú farmakologicky neaktívne metabolity plne odstránené, najmä obličkami (90 %), ale aj žlčovými kyselinami.

Eliminácia

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

Linearita/nelinearita

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

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Existuje vzájomný vzťah medzi plazmatickými hladinami ibuprofenu, prípadne farmakodynamickými vlastnosťami a celkovým bezpečnostným profilom. Farmakokinetika ibuprofenu je po intravenóznom a perorálnom podaní stereoselektívna.

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

Porucha funkcie obličiek

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

V konečnom štádiu renálneho ochorenia u pacientov na dialýze bola priemerná voľná frakcia ibuprofenu 3 % v porovnaní s 1 % u zdravých dobrovoľníkov. Ťažké poškodenie obličiek môže viesť k nahromadeniu metabolitov ibuprofenu. Význam tohto účinku nie je známy. Metabolity možno odstrániť pomocou hemodialýzy (pozri časti 4.3 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

U cirhotických pacientov s miernym poškodením pečene (Childovo-Pughovo skóre 6 - 10), liečených racemickým ibuprofénom, sa pozorovalo v priemere 2-násobné predĺženie polčasu a pomer AUC enantiomérov (S/R) bol výrazne nižší v porovnaní so zdravými kontrolami, čo naznačuje zhoršenie metabolickej inverzie (R)-ibuprofenu na aktívny (S)-enantiomér (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pediatrická populácia

Farmakokinetický profil ibuprofenu v určenej pediatrickej populácii sa zdá byť podobný profilu pozorovanému u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

Liečivo ibuprofén predstavuje ekologické riziko pre vodné prostredie, najmä pre ryby.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

L-arginín
Chlorid sodný
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Z mikrobiologického hľadiska má byť liek použitý ihneď po otvorení.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Primárny obal je 50 ml fľaša z polyetylénu nízkej hustoty (LDPE) s viečkom Twincap v baleniach po 10 a 20 fliaš s obsahom 50 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Produkt je určený len na jednorazové použitie; akýkoľvek nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať. Pred podaním sa má roztok vizuálne skontrolovať, či je číry a bezfarebný až svetložltý. Nesmie sa používať, ak sú v ňom viditeľné pevné čiastočky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpadový materiál sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen
Nemecko

Poštová adresa:

B. Braun Melsungen AG
34209 Melsungen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

07/0041/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. marca 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2024